

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 10 月 24 日 (24.10.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/083947 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C12Q 1/68, C12N 15/09, G01N 33/15, 33/50
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/02894
- (22) 国際出願日: 2002 年 3 月 26 日 (26.03.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-111856 2001 年 4 月 10 日 (10.04.2001) JP
特願2001-267524 2001 年 9 月 4 日 (04.09.2001) JP
- (71) 出願人 および
(72) 発明者: 生越 喬二 (OGOSHI, Kyoji) [JP/JP]; 〒228-0802 神奈川県 相模原市上鶴間 4 0 8-2 6 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- (74) 代理人: 庄司 隆 (SHOJI, Takashi); 〒101-0032 東京都千代田区岩本町 3 丁目 2 番 1 0 号 SN岩本町ビル 6 階 Tokyo (JP).
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: EXAMINATION METHOD FOR JUDGING TREATMENT FOR CANCER, REAGENT FOR THE EXAMINATION AND METHOD OF SCREENING REMEDY RELATING TO CANCER

(54) 発明の名称: 癌の処置判断のための検査方法、当該検査用試薬及び癌関連治療薬のスクリーニング方法

(57) Abstract: It is intended to clarify the genetic function of a combination of amino acids at a specific site with a base sequence in a specific region in an HLA gene showing the highest diversity among human genes and codon selection to thereby provide means of using the same in the medical field. An amino acid diversity site in the corresponding amino acid sequence of at least one of DRB1* gene, DQB1* gene and DPB1* gene of HLA is confirmed. Then the survival effects (prognosis, therapeutic effect, estimation of therapeutic effect) of a combination of base sequences encoding the amino acids in the diversity site in anticancer therapy following excision of a cancer part [no treatment (none), chemotherapy against cancer (chemistry), immunotherapy against cancer (immune), cancer metastasis, progressive cancer] are analyzed. Thus, the relationship between amino acids in a specific site and therapeutic means is clarified.

[続葉有]

WO 02/083947 A1



(57) 要約:

本発明が、解決しようとする問題点は、ヒト遺伝子の中でもっとも多様性があり、コドン選択が見られるHLA遺伝子における特定領域の特定部位のアミノ酸および塩基配列の組合せがもたらす遺伝子機能を解明し、その医療分野における利用手段を提供しようとするものである。本発明は、HLAのDRB1*遺伝子、DQB1*遺伝子、DPB1*遺伝子の少なくとも1の遺伝子の相応するアミノ酸配列のアミノ酸多様性部位を確認し、その多様性部位のアミノ酸をコードする塩基配列の組合せとがん部位切除後の抗がん治療〔無処置（なし）、抗癌化学療法（化学）、抗癌免疫療法（免疫）、癌転移、進行癌〕による生存効果（予後、治療効果、治療効果予測）分析をなし、特定部位におけるアミノ酸と癌疾患治療手段との関係を解明し本発明を完成した。

明 細 書

癌の処置判断のための検査方法、当該検査用試薬及び癌関連治療薬のスクリーニング方法

5

技術分野

本発明は、H L A遺伝子の特定領域の特定部位のアミノ酸およびその塩基配列をマーカーとする癌の処置判断のための検査方法、当該検査用試薬及び癌関連治療薬のスクリーニング方法に関するものである。

10

背景技術

一つの遺伝子座によって支配される遺伝子形質に複数の表現型が存在し、これが集団内で遺伝子的平衡を保っている場合に、その形質には多型性があるといわれ、各々の型を対立形質という。多型性は表現形質、
15 即ち、蛋白質を構成するアミノ酸配列の違いに起因しているのみならず、アミノ酸配列の変化を伴わないDNA塩基配列のレベルでも存在し、多くの場合、制限酵素によるDNA切断部位の違いとして検出される。

人MHC（主要組織適合性複合体または主要組織適合抗原）分子であるH L A分子は、1952年に輸血患者血清中に白血球凝集試験で反応
20 する抗体を見出し、これに対する抗原として発見された。H L A分子は、第6染色体短腕部の6p21.3の約4000k b p内に存在するMHC領域によりコードされた遺伝子群に支配される遺伝子産物である。このMHC領域は、殆どの真核細胞膜表面上に表現されるH L A-A、B、C、抗原系を支配するクラスI遺伝子領域と、B細胞やマクロファージ等の限定
25 された組織あるいは細胞にしか表現されていない細胞特異的なH L A-DP、DQ、DR抗原系を支配するクラスII遺伝子領域、及び補

体成分と 21-ヒドロキシラーゼなどを支配するクラス III 遺伝子領域より構成されている。

クラス II 分子は、34 kDa の糖蛋白 (α 鎖) と 29 kDa の糖蛋白 (β 鎖) が非共有結合した細胞膜抗原である。この α 鎖遺伝子は 7 個、
5 β 鎖遺伝子が 9 ~ 12 個 (16 種) というようにクラスターを形成し、多重遺伝子族を構成する。クラス II 遺伝子領域には、セントロメア側から DP-DN-DM-DO-DQ-DR の順に各遺伝子が位置する。HLA-DP、DQ、DR 抗原は多数のアロ抗原タイプからなり、その多型性は主に β 鎖 ($B1$) のアミノ酸配列の違いによって決定される。
10 なお、DR、DQ 抗原は B 細胞によって産生される抗体によって認識されるエピトープである。

HLA 分子はいずれも 260-370 個程度のアミノ酸がひとかたまりになったドメイン構造によって構成される。クラス II 分子は、 $\alpha 1$ ($\beta 1$)、 $\alpha 2$ ($\beta 2$) ドメイン、結合ペプチド (CP)、TM、CY 領域からなり、
15 $\alpha 1$ ドメインと $\beta 1$ ドメインが多型性部位を構成し、 $\alpha 2$ ドメインと $\beta 2$ ドメインがクラス II 分子の基底部を形作っている。

HLA 分子の遺伝的多型性は、対応する各 HLA 遺伝子によってコードされるアミノ酸配列の違いによって形成される。(アミノ酸配列を規定する遺伝子情報は DNA 上に塩基配列として書かれており、コドンと呼ばれる連続した 3 塩基が単位となって 1 個のアミノ酸を指定する。) これは各遺伝子 DNA の塩基配列の差の反映であり、これまでに殆ど全ての
20 アロ抗原タイプの塩基配列が決定されている (Tissue Antigens, 45, 258-280, 1995)。多型性を示す領域は、クラス II 分子では $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ ドメインに集中し、 $\alpha 1$ ドメイン C 端側・ $\alpha 2$ ドメイン N 端側に各 1 個
25 の共通する超可変部が存在する。クラス II 分子では、超可変部が DQ α 鎖の $\alpha 1$ ドメインと DR β 、DQ β 、DP β 鎖の $\beta 1$ ドメインに存在

し、各ドメインの特定3ヶ所の領域に多型性が集中している(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 6234-6238, 1987)。これら超可変部のアミノ酸残基の置換、あるいはアロ抗原タイプの違いは、抗原ペプチドに対するHLA分子の親和性に直接的な影響を与え、特定のHLA分子と結合できる抗原ペプチドの種類を変化させるのみならず、TCRとの親和性にも影響して、結果として抗原提示能をも変化させる。そして、HLA抗原型の異なる個人間では外来抗原や自己抗原に対する免疫応答能に差が出来ることとなり、免疫応答の個体差が生まれる。

10 発明の開示

本発明が、解決しようとする問題点は、HLA遺伝子における特定領域の特定部位のアミノ酸および塩基配列の組合せがもたらす機能を解明し、その医療分野における利用手段を提供しようとするものである。

本発明は、HLA遺伝子多型の分析を基礎にして、癌患者の臨床的現象を分析し、特定部位におけるアミノ酸および塩基配列と癌疾患との関係を解明し本発明を完成した。

すなわち本発明は、

1. HLAのDRB1*遺伝子、DQB1*遺伝子、DPB1*遺伝子の少なくとも1の遺伝子の相応するアミノ酸配列のアミノ酸多様性部位を確認し、その多様性部位のアミノ酸の組合せと“がん部位切除後の抗がん治療”〔無処置（なし）、抗癌化学療法（化学）、抗癌免疫療法（免疫）、癌転移、進行癌〕による生存効果（予後、治療効果）分析をなし、その結果に基づき、治療効果と有意の関係が推定できるアミノ酸配列部位及びアミノ酸を特定し、その特定されうるアミノ酸配列および塩基配列を選定し立体構造を創作し、その立体構造との相互作用をマーカーにすることを特徴とする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬のスクリ

ーニング方法。

2. 癌を胃癌とその他の癌で区別して分析する前項 1 の方法。

3. 候補化合物の三次元構造との対比によるドラッグデザイン手法による前項 1 又は 2 の方法。

5 4. 相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の転移を阻害又は抑制する機能をもつ前項 1 ～ 3 の方法。

5. 相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の免疫学的治療薬である前項 1 ～ 3 の方法。

10 6. 相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の化学的治療薬である前項 1 ～ 3 の方法。

7. 候補化合物と、各アミノ酸および塩基の配置・組合せによる三次元構造との相互作用を可能にする条件で、両者を接触して、該候補化合物による相互作用を評価し、次に該相互作用によるシグナルを検出することにより、候補化合物の癌関連治療薬の可能性を決定する前項 1 ～ 6 の
15 何れか 1 に記載の方法。

8. HLA の DRB 1 *遺伝子、DQB 1 *遺伝子、DPB 1 *遺伝子の何れか 1 におけるコードする多様性部位のアミノ酸をコードする塩基配列の組合せと抗癌治療による効果をも分析する前項 1 ～ 7 の方法。

9. HLA の DRB 1 *遺伝子、DQB 1 *遺伝子、DPB 1 *遺伝子の少
20 なくとも 1 の遺伝子の相応するアミノ酸配列のアミノ酸多様性部位を確認し、その多様性部位のアミノ酸の組合せとがん部位切除後の抗がん治療〔無処置（なし）、抗癌化学療法（化学）、抗癌免疫療法（免疫）、癌転移、進行癌〕による生存効果（予後、治療効果）分析をなし、その結果に基づき、治療効果と有意の関係が推定できるアミノ酸配列部位及

び該当アミノ酸を特定し、その特定されうる部位及び該当アミノ酸をマーカーにすることを特徴とする癌治療方法の意義の検査方法。

10. HLAのDRB1*遺伝子、DQB1*遺伝子、DPB1*遺伝子の少なくとも1の遺伝子の相応するアミノ酸配列のアミノ酸多様性部位を確認し、その多様性部位のアミノ酸をコードする塩基配列の組合せとがん部位切除後の抗がん治療〔無処置（なし）、抗癌化学療法（化学）、抗癌免疫療法（免疫）、癌転移、進行癌〕による生存効果（予後、治療効果）分析をなし、その結果に基づき、治療効果と有意の関係が推定できるアミノ酸配列部位及び該当アミノ酸及び相当する塩基配列を特定し、その特定されうる部位及び該当アミノ酸及び相当する塩基配列をマーカーにすることを特徴とする癌治療方法の意義の検査方法。

11. 癌を胃癌とその他の癌で区別して分析する前項10又は11の方法。

12. HLAのDRB1*遺伝子、DQB1*遺伝子、DPB1*遺伝子の少なくとも1の遺伝子の相応するアミノ酸配列のアミノ酸多様性部位を確認し、その多様性部位のアミノ酸の組合せとがん部位切除後の抗がん治療〔無処置（なし）、抗癌化学療法（化学）、抗癌免疫療法（免疫）、癌転移、進行癌〕による生存効果（予後、治療効果）分析をなし、その結果に基づき、治療効果と有意の関係が推定できるアミノ酸配列部位及び該当アミノ酸を特定し、その特定されうる部位及び該当アミノ酸をマーカーにすることを特徴とする臨床検査試薬。

13. HLAのDRB1*遺伝子、DQB1*遺伝子、DPB1*遺伝子の少なくとも1の遺伝子の相応するアミノ酸配列のアミノ酸多様性部位を確認し、その多様性部位のアミノ酸をコードする塩基配列の組合せと

がん部位切除後の抗がん治療〔無処置（なし）、抗癌化学療法（化学）、抗癌免疫療法（免疫）、癌転移、進行癌〕による生存効果（予後、治療効果）分析をなし、その結果に基づき、治療効果と有意の関係が推定できるアミノ酸配列部位及び該当アミノ酸及び相当する塩基配列を特定し、その特定されうる部位及び該当アミノ酸及び相当する塩基配列をマーカーにすることを特徴とする臨床検査試薬。

14. 癌を胃癌とその他の癌で区別して分析する前項12又は13の方法。

からなる。

10

図面の簡単な説明

【図1】 DQB1*遺伝子群の57位、67位の塩基配列と該当するアミノ酸

15 【図2】 DRB1*遺伝子群の57位、67位の塩基配列と該当するアミノ酸

【図3】 DRB1*遺伝子群の57位、67位の塩基配列と該当するアミノ酸

20 【図4】 DQB1*05031遺伝子を持つ患者群（57位：Asp、67位：Val）とDQB1*05031遺伝子を持たない患者群の胃癌切除のみを行った場合の結果。

【図5】 DQB1*05031遺伝子を持つ患者群（57位：Asp、67位：Val）とDQB1*05031遺伝子を持たない患者群に胃癌切除後に抗癌化学療法を施した場合の結果。

25 【図6】 DQB1*05031遺伝子を持つ患者群（57位：Asp、67位：Val）とDQB1*05031遺伝子を持たない患者群に胃癌切除

後に抗癌免疫療法を施した場合の結果。

【図 7】DRB1*遺伝子群の患者のうちDRB1*の57位：Aspの患者群（+）、そうでない患者群（-）の胃切除のみを行った場合の結果。

5 【図 8】DRB1*遺伝子群の患者のうちDRB1*の57位：Aspの患者群（+）、そうでない患者（-）の胃切除後に抗癌化学療法を行った場合の結果。

10 【図 9】DRB1*遺伝子群の患者のうちDRB1の57位：Aspの患者群（+）、そうでない患者群（-）の胃切除後に抗癌免疫療法を行った場合の結果。

【図 10】DRB1*遺伝子群の患者のうちDRB1*の67位：Ileの患者群（+）、そうでない患者群（-）の胃切除のみを行った場合の結果。

15 【図 11】DRB1*遺伝子群の患者のうちDRB1*の67位：Ileの患者群（+）、そうでない患者群（-）の胃切除後に抗癌化学療法を行った場合の結果。

【図 12】DRB1*遺伝子群の患者のうちDRB1*の67位：Ileの患者群（+）、そうでない患者群（-）の胃切除後に抗癌免疫療法を行った場合の結果。

20 【図 13】DRB1*遺伝子群の患者のうちDRB1*の67位がIleの患者群DR67I（+）、そうでない患者群DR67I（-）、Ile及びPheの患者群DR67I（+）／F（+）、Ile及びLeu患者群DR67I（+）／L（+）の胃切除のみの場合の結果。

25 【図 14】DRB1*の67位がIleの患者群DR67I（+）、そうでない患者群DR67I（-）、Ile及びPheの患者群DR67I（+）／F（+）、Ile及びLeu患者群DR67I（+）／L（+）の胃切除後抗

癌化学療法を行った場合の結果。

【図15】DRB1*の67位がIleの患者群DR67I(+)、そうでない患者群DR67I(-)、Ile及びPheの患者群DR67I(+)/F(+)、Ile及びLeu患者群DR67I(+)/L(+)の胃切除0抗
5 癌免疫療法を行った場合の結果。

【図16】DRB1*の57位がAsp、67位がIleの胃切除のみを行った場合の結果。

【図17】DRB1*の57位がAsp、67位がIleの胃切除後抗癌化学療法を行った場合の結果。

10 【図18】DRB1*の57位がAsp、67位がIleの胃切除後抗癌免疫療法を行った場合の結果。

【図19】DRB1*遺伝子の67位が、Ile、Leu、Pheの場合のPHA刺激性試験の結果。

15 【図20】DQB1*05031遺伝子の有無によるPHA刺激性試験の結果。

【図21】HLAクラスIIのDQB1*遺伝子のアミノ酸配列の27位(Val)のGUA又はGUGと免疫療法との有効性の関係を示す図である。縦軸は累積生存率、横軸は生存日数を示す。

20 【図22】、HLAクラスIIのDQB1*遺伝子のアミノ酸配列の91位(Leu)のCUG又はUUGと免疫療法との有効性の関係を示す図である。縦軸は累積生存率、横軸は生存日数を示す。

【図23】HLAクラスIIのDRB1*遺伝子のアミノ酸配列の12位(Lys)のAAA又はAAGと免疫療法との有効性の関係を示す図である。縦軸は累積生存率、横軸は生存日数を示す。

25 【図24】DRB1*の78位(Tyr)のUAC又はUAUと免疫療法との有効性の関係を示す図である。縦軸は累積生存率、横軸は生存日数を示す。

【図 2 5】DRB 1 * の 7 8 位 (Tyr) の UAC 又は UAU と化学療法との有効性の関係を示す図である。縦軸は累積生存率、横軸は生存日数を示す。

【図 2 6】DRB 1 * の 7 8 位 (Tyr) の UAC 又は UAU と胃切除のみとの有効性の関係を示す図である。縦軸は累積生存率、横軸は生存日数を示す。

【図 2 7】DQB 1 * の 9 位のアミノ酸の組合せと全症例での各治療効果の結果を示す。

【図 2 8】DQB 1 * の 67 位のアミノ酸の組合せと全症例での各治療効果の結果を示す。

10 【図 2 9】DRB 1 * の 9 位のアミノ酸の組合せと全症例での各治療効果の結果を示す。

【図 3 0】DRB 1 * の 37 位のアミノ酸の組合せと全症例での各治療効果の結果を示す。

15 【図 3 1】DRB 1 * の 57 位のアミノ酸の組合せと全症例での各治療効果の結果を示す。

【図 3 2】DRB 1 * の 67 位のアミノ酸の組合せと全症例での各治療効果の結果を示す。

【図 3 3】DRB 1 * の 74 位のアミノ酸の組合せと全症例での各治療効果の結果を示す。

20 【図 3 4】DQB 1 * の 9 位のアミノ酸の組合せと胃癌症例での各治療効果の結果を示す。

【図 3 5】DQB 1 * の 67 位のアミノ酸の組合せと胃癌症例での各治療効果の結果を示す。

25 【図 3 6】DRB 1 * の 9 位のアミノ酸の組合せと胃癌症例での各治療効果の結果を示す。

【図 3 7】DRB 1 * の 37 位のアミノ酸の組合せと胃癌症例での各治療効果の結果を示す。

療効果の結果を示す。

【図 3 8】DRB1*の57位のアミノ酸の組合せと胃癌症例での各治療効果の結果を示す。

5 【図 3 9】DRB1*の67位のアミノ酸の組合せと胃癌症例での各治療効果の結果を示す。

【図 4 0】DRB1*の74位のアミノ酸の組合せと胃癌症例での各治療効果の結果を示す。

【図 4 1】実施例7のがん部位切除後無処置（なし）の効果

【図 4 2】実施例7のがん部位切除後の抗癌化学療法（化学）の効果

10 【図 4 3】実施例7のがん部位切除後の抗癌免疫療法（免疫）の効果

【図 4 4】実施例8のDPB1*遺伝子同等性分析（1）

【図 4 5】実施例8のDRB1*遺伝子同等性分析（1）

【図 4 6】実施例8のDRB1*遺伝子同等性分析（2）

【図 4 7】実施例8のDRB1*遺伝子同等性分析（3）

15 【図 4 8】実施例8のDRB1*遺伝子同等性分析（4）

【図 4 9】実施例8のDRB1*遺伝子同等性分析（5）

【図 5 0】実施例8のDQB1*遺伝子同等性分析（1）

【図 5 1】実施例8のDQB1*遺伝子同等性分析（2）

【図 5 2】実施例9のDRB1*遺伝子の予後治療効果（1）

20 【図 5 3】実施例9のDRB1*遺伝子の予後治療効果（2）

【図 5 4】実施例9のDRB1*遺伝子の予後治療効果（3）

【図 5 5】実施例9のDRB1*遺伝子の予後治療効果（4）

【図 5 6】実施例9のDRB1*遺伝子の予後治療効果（5）

【図 5 7】実施例9のDRB1*遺伝子の予後治療効果（6）

25 【図 5 8】実施例9のDRB1*遺伝子の予後治療効果（7）

【図 5 9】実施例9のDRB1*遺伝子の予後治療効果（8）

- 【図 6 0】 実施例 9 の D R B 1 * 遺伝子の予後治療効果 (9)
- 【図 6 1】 実施例 9 の D P B 1 * 遺伝子の予後治療効果 (1)
- 【図 6 2】 実施例 9 の D P B 1 * 遺伝子の予後治療効果 (2)
- 【図 6 3】 実施例 9 の D P B 1 * 遺伝子の予後治療効果 (3)
- 5 【図 6 4】 実施例 9 の D P B 1 * 遺伝子の予後治療効果 (4)
- 【図 6 5】 実施例 9 の D P B 1 * 遺伝子の予後治療効果 (5)
- 【図 6 6】 実施例 9 の D P B 1 * 遺伝子の予後治療効果 (6)
- 【図 6 7】 実施例 9 の D Q B 1 * 遺伝子の予後治療効果 (1)
- 【図 6 8】 実施例 9 の D Q B 1 * 遺伝子の予後治療効果 (2)
- 10 【図 6 9】 実施例 9 の D Q B 1 * 遺伝子の予後治療効果 (3)
- 【図 7 0】 実施例 9 の D Q B 1 * 遺伝子の予後治療効果 (4)
- 【図 7 1】 実施例 9 の D Q B 1 * 遺伝子の予後治療効果 (5)
- 【図 7 2】 実施例 9 の D Q B 1 * 遺伝子の予後治療効果 (6)
- 【図 7 3】 実施例 9 の D Q B 1 * 遺伝子の予後治療効果 (7)
- 15 【図 7 4】 実施例 9 の D Q B 1 * 遺伝子の予後治療効果 (8)
- 【図 7 5】 実施例 9 の D Q B 1 * 遺伝子の予後治療効果 (9)
- 【図 7 6】 実施例 1 0 の D R B 1 * 遺伝子の塩基配列分析 (1)
- 【図 7 7】 実施例 1 0 の D R B 1 * 遺伝子の塩基配列分析 (2)
- 【図 7 8】 実施例 1 0 の D R B 1 * 遺伝子の塩基配列分析 (3)
- 20 【図 7 9】 実施例 1 0 の D R B 1 * 遺伝子の塩基配列分析 (4)
- 【図 8 0】 実施例 1 0 の D Q B 1 * 遺伝子の塩基配列分析 (1)
- 【図 8 1】 実施例 1 0 の D Q B 1 * 遺伝子の塩基配列分析 (2)
- 【図 8 2】 実施例 1 0 の D Q B 1 * 遺伝子の塩基配列分析 (3)
- 【図 8 3】 実施例 1 0 の D Q B 1 * 遺伝子の塩基配列分析 (4)
- 25 【図 8 4】 実施例 1 0 の D P B 1 * 遺伝子の塩基配列分析 (1)
- 【図 8 5】 実施例 1 1 の D P B 1 * 遺伝子の最適アミノ酸配列分析

(1)

【図 8 6】 実施例 1 1 の D P B 1 * 遺伝子の最適アミノ酸配列分析

(2)

【図 8 7】 実施例 1 1 の D P B 1 * 遺伝子の最適アミノ酸配列分析

5 (3)

【図 8 8】 実施例 1 1 の D P B 1 * 遺伝子の最適アミノ酸配列分析

(4)

【図 8 9】 実施例 1 1 の D P B 1 * 遺伝子の最適アミノ酸配列分析

(5)

10 【図 9 0】 実施例 1 1 の D Q B 1 * 遺伝子の最適アミノ酸配列分析

(1)

【図 9 1】 実施例 1 1 の D Q B 1 * 遺伝子の最適アミノ酸配列分析

(2)

【図 9 2】 実施例 1 1 の D Q B 1 * 遺伝子の最適アミノ酸配列分析

15 (3)

【図 9 3】 実施例 1 1 の D Q B 1 * 遺伝子の最適アミノ酸配列分析

(4)

【図 9 4】 実施例 1 1 の D Q B 1 * 遺伝子の最適アミノ酸配列分析

(5)

20 【図 9 5】 実施例 1 1 の D R B 1 * 遺伝子の最適アミノ酸配列分析

(1)

【図 9 6】 実施例 1 1 の D R B 1 * 遺伝子の最適アミノ酸配列分析

(2)

【図 9 7】 実施例 1 1 の D R B 1 * 遺伝子の最適アミノ酸配列分析

25 (3)

【図 9 8】 実施例 1 1 の D R B 1 * 遺伝子の最適アミノ酸配列分析

(4)

【図99】実施例11のDRB1*遺伝子の最適アミノ酸配列分析

(5)

【図100】実施例12のDPB1*遺伝子と転移との関係分析(1)

5 【図101】実施例12のDPB1*遺伝子と転移との関係分析(2)

【図102】実施例12のDPB1*遺伝子と転移との関係分析(3)

【図103】実施例12のDPB1*遺伝子と転移との関係分析(4)

【図104】実施例12のDPB1*遺伝子と転移との関係分析(5)

【図105】実施例12のDQB1*遺伝子と転移との関係分析(1)

10 【図106】実施例12のDQB1*遺伝子と転移との関係分析(2)

【図107】実施例12のDQB1*遺伝子と転移との関係分析(3)

【図108】実施例12のDQB1*遺伝子と転移との関係分析(4)

【図109】実施例12のDQB1*遺伝子と転移との関係分析(5)

【図110】実施例12のDRB1*遺伝子と転移との関係分析(1)

15 【図111】実施例12のDRB1*遺伝子と転移との関係分析(2)

【図112】実施例12のDRB1*遺伝子と転移との関係分析(3)

【図113】実施例12のDRB1*遺伝子と転移との関係分析(4)

【図114】実施例12のDRB1*遺伝子と転移との関係分析(5)

【図115】実施例12のDPB1*遺伝子と腫瘍との関係分析(1)

20 【図116】実施例12のDPB1*遺伝子と腫瘍との関係分析(2)

【図117】実施例12のDPB1*遺伝子と腫瘍との関係分析(3)

【図118】実施例12のDPB1*遺伝子と腫瘍との関係分析(4)

【図119】実施例12のDPB1*遺伝子と腫瘍との関係分析(5)

【図120】実施例12のDQB1*遺伝子と腫瘍との関係分析(1)

25 【図121】実施例12のDQB1*遺伝子と腫瘍との関係分析(2)

【図122】実施例12のDQB1*遺伝子と腫瘍との関係分析(3)

【図 1 2 3】実施例 1 2 の D Q B 1 * 遺伝子と腫瘍との関係分析 (4)

【図 1 2 4】実施例 1 2 の D Q B 1 * 遺伝子と腫瘍との関係分析 (5)

【図 1 2 5】実施例 1 2 の D R B 1 * 遺伝子と腫瘍との関係分析 (1)

【図 1 2 6】実施例 1 2 の D R B 1 * 遺伝子と腫瘍との関係分析 (2)

5 【図 1 2 7】実施例 1 2 の D R B 1 * 遺伝子と腫瘍との関係分析 (3)

【図 1 2 8】実施例 1 2 の D R B 1 * 遺伝子と腫瘍との関係分析 (4)

【図 1 2 9】実施例 1 2 の D R B 1 * 遺伝子と腫瘍との関係分析 (5)

【符号の説明】

図 1

10 A、D、V、S、I : アミノ酸の一文字コードを示す。

図 2

D、S、V、F、I、L、A : アミノ酸の一文字コードを示す。

図 3

D、S、V、F、I、L、A : アミノ酸の一文字コードを示す。

15 図 4

a : D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持たない患者群

b : D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持つ患者群 (5 7 位 : Asp、6 7 位 : Val)

図 5

20 a : D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持たない患者群

b : D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持つ患者群 (5 7 位 : Asp、6 7 位 : Val)

図 6

a : D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持たない患者群

25 b : D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持つ患者群 (5 7 位 : Asp、6 7 位 : Val)

図 7

a : D R B 1 * の 5 7 位 : Asp でない患者群 (-)

b : D R B 1 * の 5 7 位 : Asp の患者群 (+)

図 8

5 a : D R B 1 * の 5 7 位 : Asp でない患者群 (-)

b : D R B 1 * の 5 7 位 : Asp の患者群 (+)

図 9

a : D R B 1 * の 5 7 位 : Asp でない患者群 (-)

b : D R B 1 * の 5 7 位 : Asp の患者群 (+)

10 図 1 0

a : D R B 1 * の 6 7 位 : Ile でない患者群 (-)

b : D R B 1 * の 6 7 位 : Ile の患者群 (+)

図 1 1

a : D R B 1 * の 6 7 位 : Ile でない患者群 (-)

15 b : D R B 1 * の 6 7 位 : Ile の患者群 (+)

図 1 2

a : D R B 1 * の 6 7 位 : Ile でない患者群 (-)

b : D R B 1 * の 6 7 位 : Ile の患者群 (+)

図 1 3

20 a : D R B 1 * の 6 7 位 が Ile 及び Leu の患者群 D R 6 7 I (+) / L (+)

b : D R B 1 * の 6 7 位 が Ile 及び Phe の患者群 D R 6 7 I (+) / F (+)

c : D R B 1 * の 6 7 位 が Ile の患者群 D R 6 7 I (+)

d : D R B 1 * の 6 7 位 が Ile でない患者群 D R 6 7 I (-)

図 1 4

25 a : D R B 1 * の 6 7 位 が Ile 及び Leu の患者群 D R 6 7 I (+) / L (+)

b : D R B 1 * の 6 7 位 が Ile 及び Phe の患者群 D R 6 7 I (+) / F (+)

c : DRB1*の67位がIleの患者DR67I (+)

d : DRB1*の67位がIleでない患者DR67I (-)

図15

a : DRB1*の67位がIle及びLeuの患者DR67I (+) / L (+)

5 b : DRB1*の67位がIle及びPheの患者DR67I (+) / F (+)

c : DRB1*の67位がIleの患者DR67I (+)

d : DRB1*の67位がIleでない患者DR67I (-)

図16

a : DRB1*の57位がAsp、67位がIleの患者

10 b : DRB1*の57位がAsp、67位がIleでない患者

c : DRB1*の57位がAspでなく、67位がIleの患者

d : DRB1*の57位がAspでなく、67位もIleでない患者

図17

a : DRB1*の57位がAsp、67位がIleの患者

15 b : DRB1*の57位がAsp、67位がIleでない患者

c : DRB1*の57位がAspでなく、67位がIleの患者

d : DRB1*の57位がAspでなく、67位もIleでない患者

図18

a : DRB1*の57位がAsp、67位がIleの患者

20 b : DRB1*の57位がAsp、67位がIleでない患者

c : DRB1*の57位がAspでなく、67位がIleの患者

d : DRB1*の57位がAspでなく、67位もIleでない患者

図19

a : DRB1*の67位がIle及びLeuの患者

25 b : DRB1*の67位がIle及びPheの患者

c : DRB1*の67位がIleの患者

d : D R B 1 * の 6 7 位がIleでない患者

PSK : I - 1 群

異OK : I I - 2 群

異PSK : I - 3 群

5 同Mix : I I - 1 群

同Mix2 : I I - 4 群

同OK : I I - 3 群

同PSK : I - 2 群

図 2 0

10 a : 57位:Asp 67位:Val でない群 (DQ B 1 *05031 (-))

b : 57位:Asp 67位:Val である群 (DQ B 1 *05031 (+))

PSK : I - 1 群

異OK : I I - 2 群

異PSK : I - 3 群

15 同Mix : I I - 1 群

同Mix2 : I I - 4 群

同OK : I I - 3 群

同PSK : I - 2 群

図 2 1

20 B : vGUAとvGUGのヘテロザイゴート

G : vGUGのホモザイゴート

R : vGUAのホモザイゴート

図 2 2

B : 1 CUGと1 UUGのヘテロザイゴート

25 G : 1 UUGのホモザイゴート

R : 1 CUGのホモザイゴート

図 2 3

B : kAAGとkAAAのヘテロザイゴート

G : kAAGのホモザイゴート

R : kAAAのホモザイゴート

5 図 2 4、2 5、2 6

a : yUAUのホモザイゴート

b : yUACとyUAUのヘテロザイゴート

c : yUACのホモザイゴート

図 2 7 ~ 7 5、8 5 ~ 1 2 9

10 各大文字アルファベットは、各アミノ酸の一文字表記である。

図 7 6 ~ 8 4

各小文字アルファベットは、各アミノ酸の一文字表記である。

発明を実施するための最良の形態

15 本発明の特定遺伝子は、HLAのDRB1*遺伝子、DQB1*遺伝子、DPB1*遺伝子の何れか1であり、その多様性部位のアミノ酸がコードするアミノ酸の組合せに意義がある。アミノ酸の複数個との相互作用はアミノ酸の組合せにより影響を受ける。特定されたアミノ酸の組合せをマーカーとして癌治療に有効に作用する癌関連治療薬のスクリーニ
20 ング方法が可能となる。

1. 各遺伝子のアミノ酸配列重要部位は、以下である。

1) HLAクラスIIのDQB1*遺伝子のアミノ酸配列の-21位、
25 (-9位)、-6位、-5位、-4位、3位、9位、14位、(19位)、

23位、(26位)、30位、37位、38位、45位、53位、55位、56位、57位、66位、67位、70位、71位、74位、77位、84位、(85位)、86位、87位、(89位)、(90位)、

(116位)、125位、130位、140位、182位、19

5 7位、220位、221位、224位。なお、()は次に重要な部位または優位傾向の部位である。

2) HLAクラスIIのDRB1*遺伝子のアミノ酸配列の-25、-24、-17、-16位、-1、9位、10位、11位、13位、(14位)、16位、(25位)、26位、28位、30位、31位、32
10 位、33位、37位、38位、40位、(47位)、57位、60位、67位、70位、71位、73位、74位、77位、(78位)、85位、86位、96位、98位、104位、120位、133位、142位、166位、231位、233位。()は同上の意味である。

3) HLAクラスIIのDPB1*遺伝子のアミノ酸配列の8位、9位、
15 11位、35位、36位、55位、56位、57位、65位、69位、76位、84位、85位、86位、87位

2. このDQB1*遺伝子のアミノ酸配列のうち3位、14位、19位、26位、30位、66位、67位、71位、77位、87位、116位、
20 125位、185位、203位、224位における組合せは癌の転移を阻害又は抑制する機能と重大な関係をもつ。特に14位(LM:以下アミノ酸一文字表示)(LL)、26位(GLY)、66位(DE)、67位(IV)、77位(RT)(RR)、87位(FLY)(YY)、116位(LV)、125位(SS)、185位(IT)、203位(IV)、224位(RR)における組合せは有
25 意な傾向を示した。

3. D Q B 1 *遺伝子のアミノ酸配列の－5位、9位、30位、57位、66位、67位、86位、87位、130位から選ばれるアミノ酸の組合せは、癌の免疫療法との重大な関係をもつ。特に－5位 (PP)、9位 (LY) (YY)、30位 (HSY) (HY)、57位 (AA)、66位 (EE) (DE)、
5 67位 (VV) (IV)、86位 (EG)、87位 (LY)、130位 (QR) における組合せは有意な傾向を示した。

4. D Q B 1 *遺伝子のアミノ酸配列の (－5位)、9位、30位、37位、38位、66位、67位、86位、87位、130位から選ばれるアミノ酸の組合せは、癌の化学療法との重大な関係をもつ。特に、－
10 5位 (PP)、9位 (LY) (YY)、30位 (HY)、37位 (DY)、38位 (AV)、66位 (DE) (EE)、67位 (IV) (VV)、86位 (EG)、87位 (LY)、130位 (QR) (RR) における組合せは有意な傾向を示した。

15 5. D R B 1 *遺伝子のアミノ酸配列の－24位、14位、(25位)、26位、28位、(77位、78位)、86位から選ばれるアミノ酸の組合せは、癌の転移を阻害又は抑制する機能と重大な関係をもつ。特に、－24位 (FL)、14位 (EK)、25位 (QR)、26位 (FLY)、28位 (DEH) 78位 (VY)、86位 (GV) における組合せは有意な関係を示
20 した。() 位の場所は有意傾向を示した。以下同様。

6. D R B 1 *遺伝子のアミノ酸配列の－17位、9位、11位、13位、26位、31位、33位、37位、40位、47位、57位、67位、71位、74位、166位、231位から選ばれるアミノ酸の組合
25 せは、癌の免疫療法との重大な関係をもつ。特に－17位 (AA)、9位 (KW)、11位 (D P)、13位 (FS)、26位 (FL)、31位 (FF)、

3 3 位 (HN) (HH)、3 7 (NS)、4 0 位 (FF)、5 7 位 (AV)、6 7 位 (FIL) (FL)、7 1 位 (ER)、7 4 位 (AE)、1 6 6 位 (RR) 2 3 1 位 (QQ) における組合せは有意な傾向を示した。

- 5 7. D R B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列の 3 7 位、(4 7 位)、5 7 位、6 0 位、6 7 位、7 1 位、7 3 位、7 4 位、7 7 位から選ばれるアミノ酸の組合せは、癌の化学療法との重大な関係をもつ。特に、3 7 位 (LY)、4 7 位 (FY)、5 7 位 (AV)、6 0 位 (YY)、6 7 位 (FIL) (FI)、7 1 位 (AA)、7 3 位 (AG) (AA)、7 4 位 (AL)、7 7 位 (TT) における組合せは
10 有意な傾向を示した。

8. D P B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列の 3 6 位、5 5 位から選ばれるアミノ酸の組合せは、癌の転移を阻害又は抑制する機能と重大な関係をもつ。特に、5 5 位 (AE vs AA) における組合せは有意な傾向を示した。

15

9. D P B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列の 9 位、6 9 位から選ばれるアミノ酸の組合せは、癌の免疫療法との重大な関係をもつ。特に、9 位 (FY), (FF)、6 9 位 (KK) における組合せは有意な傾向を示した。

- 20 1 0. D P B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列の 3 5 位、3 6 位、7 6 位から選ばれるアミノ酸の癌の化学療法との重大な関係をもつ。特に、3 5 位 (FF)、3 6 位 (VV)、7 6 位 (MV) における組合せは有意な傾向を示した。

- 25 以上のようなアミノ酸の部位との相互作用を検定することで癌治療剤の容易なスクリーニングを達成する。候補化合物の三次元構造と各アミノ酸の配置・組合せに基づく三次元構造の対比によるドラッグデザイ

ン手法は一般的に利用可能である。また本発明に基づく情報から、スクリーニングしようとする候補化合物と、各アミノ酸の配置・組合せによる三次元構造との相互作用を可能にする条件を選別し、両者を接触して、該当候補化合物による相互作用を評価し、次に該当相互作用によるシグナルを検出することにより候補化合物の癌関連治療薬の可能性を決定5 することが可能である。

このように上記の情報・記載の方法により同定された新規化合物は、癌治療剤として有用であり、癌転移阻害又は抑制剤としては前記 1、2、10 5、8 の何れか 1 に記載の方法により同定された化合物を含む医薬品であり、免疫学的癌治療剤としては前記 1、3、6、9 の何れか 1 に記載の方法により同定された化合物を含む医薬品であり、化学的癌治療剤としては前記 1、4、7、10 の何れか 1 に記載の方法により同定された化合物を含む医薬品である。

15

また、本発明は有用な癌治療のための遺伝子組合せ情報を提供し、アミノ酸の部位と組合せとの関係の情報は、有意な癌治療手段の意義判断のための検査手段を提供する。例えば、患者の遺伝子或はそのコードするアミノ酸の特定部位の組合せを検定すれば、容易に患者の癌の転移傾向、癌免疫療法の有効性、癌化学療法の有効性、無処置の有効性を検定20 できる。それらは以下の H L A の D R B 1 * 遺伝子、D Q B 1 * 遺伝子、D P B 1 * 遺伝子の何れか 1 におけるコードするアミノ酸の少なくとも 1 個の組合せをマーカーとして癌治療の意義の検査手段を提供する。

1) H L A クラス II の D Q B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列の - 2 1 位、 - 25 6 位、 - 5 位、 - 4 位、3 位、9 位、1 4 位、(1 9 位)、2 3 位、3 0 位、3 7、3 8 位、4 5 位、5 3 位、5 5 位、5 6 位、5 7 位、6 6

位、67位、70位、71位、74位、77位、84位、(85位)、
86位、87位、(89位、90位、116位)、125位、130位、
140位、182位、197位、220位、221位、224位

- 5 2) HLAクラスIIのDRB1*遺伝子のアミノ酸配列の-25、-2
4、-17、-16位、-1、9位、10位、11位、13位、14位、
16位、(25位)、26位、28位、30位、31位、32位、33
位、37位、38位、40位、(47位)、57位、60位、67位、
70位、71位、73位、74位、77位、(78位)、85位、86
10 位、96位、98位、104位、120位、133位、142位、16
6位、231位、233位

- 3) HLAクラスIIのDPB1*遺伝子のアミノ酸配列の8位、9位、
11位、35位、36位、55位、56位、57位、65位、69位、
15 76位、84位、85位、86位、87位

- 4) HLAクラスIIのDQB1*遺伝子のアミノ酸配列の-23位のCCU、
CCC、-15位のCCU、CCC、19位のAAC、AAU、21位のACG、ACC、2
7位(Val)のGUA又はGUG、38位のGCA、GCG、62位のAAC、AAU、7
20 2位のCGG、CGA、77位のACC、ACG、AGA、78位のGUA、GUG、91位
(Leu)のCUG、UUG、135位のGAC、GAU、140位のGCC、GCU、ACC、
ACU、147位のCUC、CUU、169位のGAC、GAU、210位のCUC、CUG、
213位のCUC、CUU、215位のCUU、CUG

- 25 5) HLAクラスIIのDRB1*遺伝子のアミノ酸配列の-16位のGCG、
GCU、12位(Lys)のAAA又はAAG、28位のCAC/GAA又はCAC/GAG、34

位CAA/CAA又はCAA/CAG、57位のGAC、GAU、GCC、GCU、GCG、58位のGAG、GCC、GAG、GCU、GCG、69位のGAA、GAG、72位のCGG、CGC、CGU、78位(Tyr)のUAC又はUAU、95位のGUC、GUU、101位のGUG、GUA、104位のGCA、GCC、166位のCGG、CGA、181位のACA、AUG、ACG

5

さらに本発明では、これら特定遺伝子部位のアミノ酸の多様性を測定するための試薬或は塩基配列の多様性を測定するための試薬をキット化して提供すれば、癌の術後の治療方法の意義を的確に推定可能にする臨床検査試薬が可能となる。

10

【実施例】

以下に本発明の臨床結果を示し、より具体的に説明するが、本発明はこの実施例に限定されるものではない。

本発明の実験手法は以下によった。

15 1) 遺伝子多型の確認は公知の文献に基づき行った。(WHO H L A Nomenclature Committee For Factors of the H L A system, IMGT/H L A Sequence Database, http://www.ebi.ac.uk/imgt/H_L_A/align.html, Tissue Antigens, 1998;51:417-466)

20 2) 患者は、約10年にわたり癌細胞の切除のみを行った群、癌切除後に化学療法(5-FUなどのフッ化ピリミジン剤又はマイトマイシン、アドリアマイシンなどの治療)を施した群、癌切除後に癌免疫療法(P SK又はOK432治療)を施した群の各群約それぞれ、344, 394, 241名である。

25

3) 患者からの遺伝子の採取、その確認、多様化アミノ酸の特定、その

塩基配列の確認は常法によって行った (MHC & IRS, Supplement Vol. 1 73-95, 1994. Tissue Antigens 39:187-202, 1992. 38:53-59, 1991, 38:60-71, 1991, 40:100-103, 1992)。解析部位はDRB 1*は-29から237部位、DQB 1*は-32から237部位、DPB 1*は-29から229部位である。

5

4) 癌転移は全癌を対象にし全症例数1649例であり、504例が転移し、1145例が転移なしであった。転移とはリンパ節転移、遠隔転移を含む概念である。

- 10 5) アミノ酸の組合せによる転移又は治療効果への影響の分析は、2)の処置後、各個約10年間追跡調査し、死亡率を統計解析しておこなった。そして、各療法(切除のみ、切除後化学療法、切除後免疫療法)について、各アミノ酸部位におけるアミノ酸タイプ(アミノ酸の種類、ヘテロかホモか)によって統計的に有意差をもって区別できるアミノ酸部
- 15 位を特定した。その結果を各表に各アミノ酸部位におけるアミノ酸タイプと転移への影響、治療効果の関係として整理した。

【臨床例】

20 【臨床試験結果】

図1は、DQB 1*遺伝子群の塩基配列と該当するアミノ酸を示し、アミノ酸配列の57位と67位の多型性を分析した。その結果、57位には、Asp Ala Ser Valが確認され、67位にはIle Val が確認された。

- 25 図2及び図3は、DRB 1*遺伝子群との塩基配列と該当するアミノ酸を示し、アミノ酸配列の57位と67位の多型性を分析した。その結

果、57位には、Asp Ala Ser Valが確認され、67位にはIle Leu Pheが確認された。

図4は、DQB1*遺伝子群の患者のうちDQRB1*05031遺伝子を持つ患者b群（57位：Asp、67位：Val）とDQRB1*05031遺伝子を持たない患者群aの胃癌切除のみを行った場合の結果である。縦軸が累積生存率（Kaplan-Meier Method）（1.0は100%の生存率）、横軸が生存日数を示す。その結果、判断の基準となる1825日目（5年目）では若干の（+）（b）患者（DQRB1*05031遺伝子を持つ患者）に生存に優位性を確認できるがそれほど明確ではない。しかし、7年目、8年目では、（+）（b）患者のほうが生存率が高いことが確認できる。この結果、DQRB1*05031遺伝子（57位：Asp、67位：Valを保有する）を保有する者は、胃切除後の生存において若干の優位性を示唆する者と解せる。（DQB1*05031(-) (n=306), (+) (n=38))

図5は、DQB1*遺伝子群の患者のうちDQRB1*05031遺伝子を持つ患者群b（57位：Asp、67位：Val）とDQRB1*05031遺伝子を持たない患者群aに胃癌切除後に癌化学療法を施した場合の累積生存率を示す。癌化学療法とは、5-FU、アドリアマイシン等の臨床で汎用されている制癌化学物質を各治療処方に順じて治療されている。つまり（+）（b）の患者には癌化学療法は不適であるということを示す。その結果、遺伝子分析において、DQRB1*05031遺伝子（57位：Asp、67位：Val）を保持することが事前に確認されればこの患者には癌化学療法は避けることが処方されるのである。一方、DQRB1*05031遺伝子を持たない（-）（a）の患者（57位：Asp、

6 7 位 : Val 以外) には、癌化学療法が有効であると処方できるのである。さらに、癌化学療法剤の有効性試験をこの遺伝子多型の (-) の者を選別すればその有効率は大きく変化するのである。(D Q B 1 * 05031 (-) (n = 356) , (+) (n = 38))

5

図 6 は、D Q B 1 * 遺伝子群の患者のうち D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持つ患者群 b (5 7 位 : Asp、6 7 位 : Val) と D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持たない患者群 a に胃癌切除後に癌免疫療法を施した場合の累積生存率を示す。癌免疫療法とは、クレスチン (P S K) 、 O K 4 3 2 等の臨床で汎用されている制癌免疫物質を各治療処方に順じて治療されている。この図から明らかなことは、本遺伝子的特徴をもつ患者 (+) (b) と持たない患者 (-) (a) では、持つ患者 (+) の生存率が統計学的に有意 (log rank test $p < 0.05$) なことである。(+) 患者では 5 年目において、約 9 0 % の患者の生存が確認でき、一患者では約 5 0 % 程度に落ち込んでいるのである。その結果、遺伝子分析において、D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子 (5 7 位 : Asp、6 7 位 : Val) を保持することが事前に確認されればこの患者には癌免疫療法は積極的に処方されるのである。一方、D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持たない患者 (5 7 位 : Asp、6 7 位 : Val 以外) には、癌免疫療法が有効でないと判断できるのである。癌免疫療法剤の有効性試験をこの遺伝子多型の (+) の者を選別すればあるいは (-) の者を排除すればその有効率は大きく変化するのである。(D Q B 1 * 05031 (-) (n = 223) , (+) (n = 18))

図 5、6 から明らかなことは、制癌化学療法と制癌免疫療法の治療法によって、本遺伝子的特徴をもつ患者 (+) と持たない患者 (-) で生存率が完全に逆転していることである。本遺伝子をマーカーにして治療法が

25

選別できることを意味している。いわゆるオーダーメイド治療が可能である。

図 7 は、D R B 1 * 遺伝子群の患者のうち D R B 1 * の 5 7 位 : Asp の患者群 b (+) 、そうでない患者群 a (-) の胃切除のみを行った場合の累積生存率を示す。約 8 年目において、(-) 患者の生存率が若干有利であり、この遺伝子型をもたない者の生存的優位性を確認できる。

図 8 は、D R B 1 * 遺伝子群の患者のうち D R B 1 * の 5 7 位 : Asp の患者群 b (+) 、そうでない患者群 a (-) の胃切除後に癌化学療法を行った場合の累積生存率を示す。この結果は、(+) (-) と癌化学療法には関係は無いことを示す。

図 9 は、D R B 1 * 遺伝子群の患者のうち D R B 1 * の 5 7 位 : Asp の患者群 b (+) 、そうでない患者群 a (-) の胃切除後に癌免疫療法を行った場合の累積生存率を示す。この結果は、(+) の患者と癌免疫療法には有意の関係が存在することを示す。癌免疫療法を行う場合は、5 7 位が Asp の患者を選択することは効果が著しく上昇することを示唆する。

図 1 0 は、D R B 1 * 遺伝子群の患者のうち D R B 1 * の 6 7 位 : Ile の患者群 b (+) 、そうでない患者群 a (-) の胃切除のみを行った場合の累積生存率を示す。この結果は、(+) (-) の患者には有意の差異が存在しないことを示す。

図 1 1 は、D R B 1 * 遺伝子群の患者のうち D R B 1 * の 6 7 位 : Ile

の患者群 b (+)、そうでない患者群 a (-) の胃切除後に癌化学療法を行った場合の累積生存率を示す。この結果は、(+) の患者は癌化学療法を施すことが有効であることを示す。すなわち、本部位に Ile を保持する患者を選別して癌化学療法を施せばその治療効果はより期待できることを意味する。

図 1 2 は、DRB 1 * 遺伝子群の患者のうち DRB 1 * の 6 7 位 : Ile の患者群 b (+)、そうでない患者群 a (-) の胃切除後に癌免疫療法を行った場合の累積生存率を示す。この結果は、(-) の患者は癌免疫療法を施すことが有効であることを示す。すなわち、本部位に Ile を保持しない患者を選別して癌免疫療法を施せばその治療効果はより期待できることを意味する。

図 1 3 は、DRB 1 * 遺伝子群の患者のうち DRB 1 * の 6 7 位が Ile の患者群 c : DR 6 7 I (+)、そうでない患者群 d : DR 6 7 I (-)、6 7 位が Ile 及び Phe の患者群 b : DR 6 7 I (+) / F (+)、6 7 位が Ile 及び Leu の患者群 a : DR 6 7 I (+) / L (+) の胃切除のみを行った場合の累積生存率を示す。

図 1 4 は、DRB 1 * 遺伝子群の患者のうち DRB 1 * の 6 7 位が Ile の患者群 c : DR 6 7 I (+)、そうでない患者群 d : DR 6 7 I (-)、6 7 位が Ile 及び Phe の患者群 b : DR 6 7 I (+) / F (+)、6 7 位が Ile 及び Leu の患者群 a : DR 6 7 I (+) / L (+) の胃切除後癌化学療法を行った場合の累積生存率を示す。この結果は、DR 6 7 I (+) / F (+) と DR 6 7 I (+) の患者、すなわち、本部位に Ile を保持する患者は癌学療法を施すと有効であることを示す、しかし、その中で、

Leuも持っている患者では効果を示さない。

図15は、DRB1*遺伝子群の患者のうちDRB1*の67位がIleの患者群c：DR67I(+)、そうでない患者群d：DR67I(-)、
5 67位がIle及びPheの患者群b：DR67I(+) / F(+)、67位がIle及びLeuの患者群a：DR67I(+) / L(+)の胃切除後癌免疫療法を行った場合の累積生存率を示す。この結果、aタイプの患者群は、癌免疫療法に向いていないことが判明し、67位にLeuが存在すれば免疫療法でも患者は大きな障害をうけることが推定される。免疫療法
10 のための薬剤の有効性評価には67位にLeuが存在する者は避けるべきである。いずれにしても、DR67I(-)とDR67I(+)が同一曲線を示しているので、DRB1の67位がIleの患者群は化学療法の適応であると考えられる。

15 図16は、DRB1*遺伝子群の患者のうちDRB1*の57位がAsp、67位がIleの胃切除のみを行った場合の累積生存率を示す。患者群aは57位Aspで67位がIle、bは57位Aspで67位がIle以外、cは57位Asp以外で67位がIle、dは57位Asp以外で67位もIle以外を示す。

20

図17は、DRB1*遺伝子群の患者のうちDRB1*の57位がAsp、67位がIleの患者群：a、57位Aspで67位がIle以外の患者群：b、57位Asp以外で67位がIleの患者群：c、57位Asp以外で67位もIle以外の患者群：dの胃切除後癌化学療法を行った場合の累積生存率
25 を示す。この結果、癌化学療法には67位のIleが存在することが重要であり、これが存在しない患者には癌化学療法は不適であることが確

認された。薬剤の癌化学療法のための薬剤の有効性評価には67位にIleが存在する者を選び、存在しない者は避けるべきである。

図18は、DRB1*遺伝子群の患者のうちDRB1*の57位がAsp、
 5 67位がIleの胃切除後癌免疫療法を行った場合の累積生存率を示す。
 図中aは57位Aspで67位がIle、bは57位Aspで67位がIle以外、
 cは57位Asp以外で67位がIle、dは57位Asp以外で67位もIle以
 外を示す。この結果、癌免疫療法には67位のIleが存在しないこと、
 57位がAspであることが重要であることが確認された。癌免疫療法
 10 のための薬剤の有効性評価には67位にIleが存在し、57位にはAspのな
 いものを選ぶことは避けるべきである。

以上の分析により、DRB1*遺伝子、DQB1*遺伝子ともに、57
 位及び67位のアミノ酸の種類が極めて重要で、この部位におけるアミ
 15 ノ酸の組合せを検出すれば、腫瘍切除後の治療方針、処方されるべき薬
 剤の選定が極めてその高い効果を予測して履行可能となった。また、こ
 の遺伝子部位における組合せをマーカーに制癌剤の適用症を選定すれ
 ば極めて効率的かつ確実に制癌剤に治療効果を増大させうることを見
 出した。

20

【実験例】

PHA刺激試験（胃がん症例のリンパ球活性化反応）を常法に順じて
 行った。結果は、図19、20に示した。Stimulation Indexは以下の
 ように求めた。ヘパリン化末梢血をFicoll-Conray比重遠心法で処理し、
 25 リンパ球を分離した。これにRPMI-1640を加え 6.0×10^6
 /mlに調整した。これを0.1ml/Wellで96穴U底マイクロプレー

ト（コーニング#2850）に分注し、各刺激試験を行う。I群は、P
S K（1mg/ml 0.1ml/Well）添加群、II群はOK-432（1/200KE
/ml 0.1ml/Well）添加群、III群は培地（0.1ml/well）添加群とし
た。I群は、さらに3種の処理に分けI-1群（図19、20中P S Kと表
5 示）（5日間incubation）、I-2群（図中同P S Kと表示）（3日間incubation
後P S Kを0.1mg/Well添加しその後2日間incubationした）、I-3群（図
中異P S Kと表示）（3日間incubation後OK 4 3 2を0.005KE/Well添
加しその後2日間incubationした）とした。II群も同様の処理をし、II-1
群（図中同M i xと表示）、II-2群（図中異OKと表示）、II-3群（図
10 中同OKと表示）とした。なおこの群にはOK 4 3 2を倍量添加した
II-4群（図中同Mix2と表示）も加えた。III群は5日間incubationした。

これら調製された反応液に³H-thymidineの1 μ Ci/Wellを添加し、各
2 4 時間incubationし、培養リンパ球をharvest scintillation counter
15 によって測定した。

図19は、DRB1*遺伝子の67位が、Ile、Leu、Pheの場合のP
H A刺激性試験の結果を示す。これにより免疫応答への活性化度をみる
ものである。表は縦軸にS I横軸に各種刺激方法、各群は左よりa群〔6
20 7位Ile（+）及びLeu（+）〕、b群〔67位Ile（+）及びPhe（+）〕、
c群〔67位Ile（+）〕、d群〔67位Ile（-）〕、e群〔67位Ile、
Leu、Phe以外〕を示す。結果は、図20から、刺激は2回することが十
分な免疫活性をあげるために必要であり、その反応性は67位のアミノ
酸の種類に依存することを示した。67位にIleが存在することは重要
25 であるが、同時にLeuやPheが存在しても反応性の悪いことを示した。こ
の事実と、図14で示した67位にIleが存在する場合の癌化学療法剤

に特徴的な効果は、免疫能が活発な患者には癌化学療法剤が有効であることを証明する。

図20は、DQB1*遺伝子の57位がAsp、67位がValの有無による同様の試験である（すなわちDQB1*05031の患者）。表は縦軸にSI横軸に各種刺激方法、各群は左よりa群及びb群を示す。この結果、同様の免疫応答を示し、57位がAspと67位がValでない群（a群）が57位がAspと67位がValの群（b群）より免疫活性が高いことを示した。このことと、図6に示した57位がAspと67位がValの群が癌免疫療法に有効であった結果とを比較すると、免疫能が活発な患者には癌免疫療法は有効でないことを証明するものである。

【実施例1】

DQB1*遺伝子とアミノ酸多型における統計解析を以下行い表1に示す結果を得た。表は3、14、19、26、30、38、53、57、66、67、77、85、86、87、89、90、116、125、140、182、185、203、220、221の各アミノ酸配列位置におけるアミノ酸組合せと癌免疫治療及び癌化学治療における有効性の検定、及び癌の転移（全体）、リンパ節転移、遠隔転移の結果を示す。表中、各アミノ酸位置における（ ）内のアルファベットはアミノ酸の一文字表記を意味し、組合せの可能性あるアミノ酸を表示する。表の中の例えば30位（HSY）はアミノ酸がH、S、Yの可能性あることを意味し、また表中30（HSY）の欄の免疫欄”H”の表示はアミノ酸がHのとき（相補アミノ酸が同一）癌免疫療法に有用性の傾向ありを意味し、免疫欄の”HYhetero”の表示はアミノ酸がHのときその部位の相補アミノ酸が異なりYでありその癌免疫療法の効果が統計学的に

有意に有用性の傾向を示すことを意味する。なおheteroはheterozygoteの略字であり、
は統計学的に有意に有用性の傾向を示すことを示す。
さらに免疫欄の” Y homo●” は、30位のアミノ酸がYのとき（相補アミノ酸が同一。homoはhomozygoteの略字）癌免疫療法の効果が統計学的
5 に有意に有用性の傾向を示すことを意味する。

また、38（AV）の欄の化学欄の” AVhetero●” は、38位のアミノ酸がAで相補するアミノ酸が異なるVのとき癌化学療法の効果が統計学的に有意に有用性の傾向を示すことを意味する。化学欄の” V
10 homo” は、38位のアミノ酸がVのとき（相補アミノ酸が同一）癌化学療法に有用性の傾向ありを意味する。

57（ADSV）の欄の免疫欄の” Vhetero●” は、57位のアミノ酸がVで相補するアミノ酸が異なるA又はD又はSのとき癌免疫療法の効果が統計学的に有意に有用性の傾向を示すことを意味する。以下同様の関係で各遺伝子の意味を表示される。
15

3（PS）の欄の転移欄（全体）のPS34.2とは、アミノ酸の相補部は異なるPとSであり癌転移は全体として34.2%であり増加傾向にあるということを意味し、PP26.8とはアミノ酸の相補部は同じPとPであり癌転移は全体として26.8%であり減少傾向にあるということを意味する。また●は影響が統計学的に有意であることを示す。
20

この分析の結果、DQB1*遺伝子の3、14、19、26、30、
25 77、87、116、125、203位は癌の転移と重大な関係を持ち、

該当部位のアミノ酸の相補がホモかヘテロかによっても癌転移に重大な影響を及ぼすことを確認した。3位ヘテロ、14位ホモ、19位ヘテロ、26位ホモ、30位ホモ、77位ホモ、87位ホモ、116位ホモ、125位ホモ、203位ホモにあつては癌の転移傾向にあることを示し、
 5 特に、14位LLホモ、26位LLホモ、77位RRホモ、87位YYホモ、116位IIホモ、125位SSホモ、203位VVホモは統計学的に有意な効果差が現れた。これらのアミノ酸をマーカーにして、癌転移抑制手段を講じることの可能性を提供する。

10 DQB1*遺伝子の30、57、66、67、85、86、87位は癌の免疫療法における有用性と関係を持ち、特に30位Yのホモ及びヘテロ、30位Hのヘテロ、57位Vのヘテロは統計学的に有意な有用性が現れた。38、66、67、86、87位は癌の化学療法における有用性と関係を持ち、特に38位Aのヘテロ及びVのヘテロ、66位Dの
 15 ヘテロ及びEのヘテロ、67位Iのヘテロ及びVのヘテロ、86位Aのホモ、87位Fのホモが統計学的に有意な有用性が現れた。これらのアミノ酸をマーカーにして、癌治療における化学療法及び免疫療法の手段を講じることの可能性を提供する。

20 なお、本実施例と以下の統計解析で若干の齟齬があるが、これは以下の理由による。

生存率に関しては、優先権主張の出願時の段階と、その後1年後の段階で検討した。優先権主張の出願時は全癌症例のみの検討であつたが、今回は、胃癌症例と他癌症例をそれぞれ、別個に検討した。優先権主張の
 25 出願時は、すべての部位を検討できなかったが、今回は、現時点で発表されている部位すべてを検討した。そのために、若干の差が認められて

いる。また、転移などの検討では、優先権主張の出願時では、リンパ節転移と遠隔転移（肝、肺転移など）を分けて検討したために、若干の差が認められた。

5 【実施例 2】

DRB1*遺伝子とアミノ酸多型における統計解析を以下行い表 2 に示す結果を得た。表は 14、25、26、28、30、33、47、57、67、71、73、74、77、78、86 の各アミノ酸配列位置におけるアミノ酸組合せと癌免疫治療及び癌化学治療における有効性の検定、及び癌の転移（全体）、リンパ節転移、遠隔転移の結果を示す。

DRB1*遺伝子の 14、25、26、28、77、78、86 位は癌の転移と重大な関係を持ち、該当部位のアミノ酸の相補がホモかヘテロかによっても癌転移に重大な影響を及ぼすことを確認した。14 位ホモ、25 位ホモ、26 位ホモ、28 位ホモ、78 位ホモにあつては癌の転移傾向にあることを示し、特に、26 位 F Y ヘテロ、86 位 G G ホモ及び G V ヘテロで統計学的に有意な効果差が現れた。これらのアミノ酸をマーカーにして、癌転移抑制手段を講じることの可能性を提供する。

DRB1*遺伝子の 33、47、57、67、73、74、78 位は癌の免疫療法における有用性と関係を持ち、特に 33 位 H のホモ、57 位 A D のヘテロ、67 位 L のホモ、74 位 A 又は E のホモは統計学的に有意な有用性が現れた。47、57、67、71、73、74、78 位は癌の化学療法における有用性と関係を持ち、特に 47 位 F のホモ、67 位 I のホモ、71 位 A のホモ、73 位 A のホモ、74 位 L のホモ、78 位 Y のホモが統計学的に有意な有用性が現れた。これらのアミノ酸を

マーカーにして、癌治療における化学療法及び免疫療法の手段を講じることの可能性を提供する。

【実施例 3】

- 5 D P B 1 * 遺伝子とアミノ酸多型における統計解析を以下行い表 3 に示す結果を得た。表は 8、9、11、35、36、55、56、57、69、76 の各アミノ酸配列位置におけるアミノ酸組合せと癌免疫治療及び癌化学治療における有効性の検定、及び癌の転移（全体）、リンパ節転移、遠隔転移の結果示す。

10

D P B 1 * 遺伝子の 8、11、36、55 位は癌の転移と重大な関係を持ち、該当部位のアミノ酸の相補がホモかヘテロかによっても癌転移に重大な影響を及ぼすことを確認した。8 位ホモ、11 位ホモ、36 位ヘテロ、55 位ヘテロにあつては癌の転移傾向にあることを示し、特に、

15 55 位 A E ヘテロで統計学的に有意な効果差が現れた。これらのアミノ酸をマーカーにして、癌転移抑制手段を講じることの可能性を提供する。

- D P B 1 * 遺伝子の 9、35、36、56、57、69、70 位は癌の免疫療法における有用性と関係を持ち、特に 9 位 F Y のヘテロ、69
- 20 位 K のホモは統計学的に有意な有用性が現れた。9、35、36、56、57、69、76 位は癌の化学療法における有用性と関係を持ち、特に 35 位 F のホモ、36 位 A V のヘテロ、76 位 I のホモが統計学的に有意な有用性が現れた。これらのアミノ酸をマーカーにして、癌治療における化学療法及び免疫療法の手段を講じることの可能性を提供する。

25

【実施例 4】

遺伝子の塩基配列の差異が、癌治療効果に影響のあることを以下の統計処理で確認した。その該当部位は、H L A クラスIIのD Q B 1 遺伝子のアミノ酸配列の27位 (Val) のGUA又はGUG、H L A クラスIIのD Q B 1 遺伝子のアミノ酸配列の91位 (Leu) のCUG又はUUG、H L A クラスIIのD R B 1 遺伝子のアミノ酸配列の12位 (Lys) のAAA又はAAGと
5 78位 (Tyr) のUAC又はUAUである。

図21は、D Q B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列の27位のValがGUA又はGUGによって免疫療法に対する効果が有意差をもって影響されることを示し、vGUAのホモザイゴート (homozygote) は免疫療法では殆ど無効であり、vGUGのホモザイゴート (homozygote) 又はvGUAとvGUGのヘテロザイゴート (heterozygote) は免疫療法が有効であることを示す。この結果、D Q B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列の27位Valの塩基配列を検定すれば個
10 の免疫療法の有効性が予測可能である。

図22は、D Q B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列の91位のLeuがCUG又はUUGによって免疫療法に対する効果が有意差をもって影響されることを示し、1UUGのホモザイゴート (homozygote) 又は1CUGのホモザイゴート (homozygote) は免疫療法では無効傾向であり、1CUGと1UUGのヘテロザイゴート (heterozygote) は免疫療法が有効であることを示す。この結果、D Q B 1 遺伝子のアミノ酸配列の91位Leuの塩基配列を検定すれば個
15 20 の免疫療法の有効性が予測可能である。

図23は、D R B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列の12位のLysがAAG又はAAAによって免疫療法に対する効果が有意差をもって影響されることを示し、kAAAのホモザイゴート (homozygote) 又はkAAGのホモザイゴート (homozygote) は免疫療法では有効傾向であり、kAAAとkAAGのヘテロザイゴート (heterozygote) は免疫療法が無効傾向であることを示す。この結果、D R B 1 遺伝子のアミノ酸配列の12位Lysの塩基配列を検定すれ
25

ば個の免疫療法の有効性が予測可能である。

図 2 4 は、D R B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列の78位のTyrがUAC又はUAUによって免疫療法に対する効果に影響がないことを示す。

図 2 5 は、D R B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列の78位のTyrがUAC又はUAU
5 によって化学療法に対する効果が有意差をもって影響されることを示し、yUACのホモザイゴート (homozygote) 又はyUACとyUAUのヘテロザイゴート (heterozygote) では化学療法では有効傾向であり、yUAUのホモザイゴート (homozygote) は化学療法が無効傾向であることを示す。この結果、
10 D R B 1 遺伝子のアミノ酸配列の78位のTyrの塩基配列を検定すれば個の化学療法の有効性が予測可能である。

図 2 6 は、D R B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列の78位のTyrがUAC又はUAUによって化学療法に対する効果が有意差をもって影響されることを示し、yUAUのホモザイゴート (homozygote) は癌切除処理で十分な有効性を確認できること、及びyUACとyUAUのヘテロザイゴート (heterozygote) と
15 yUACホモザイゴート (homozygote) では癌切除処理のみで有効傾向であることを示す。この結果、D R B 1 遺伝子のアミノ酸配列の78位のTyrの塩基配列を検定すれば個の癌切除処理の有効性が予測可能である。

図21-26および後に説明する図76-84に示した結果は、一般的には遺伝子とそれが指令するたんぱく質は密接と考えられている（いわゆる遺伝子
20 暗号表）が、何千ものヒト遺伝子がたんぱく質に翻訳されないRNA (noncoding RNA: ncRNA) を最終産物としていることが知られており、本データはその結果であると理解される。ヒトのデータで初めて確認された。

【実施例 5】

25 (各遺伝子の特定部位における多様性分析と治療手段の関係分析)

全症例について、D Q B 1 *、D R B 1 *、D P B 1 *各遺伝子の特定

部位のアミノ酸多様性部位について、そのアミノ酸の組合せと治療手段〔がん部位切除後無処置（なし）、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）〕による治療効果（縦軸：生存率 図中1.0は100%、横軸：経過日数）を確認した。基礎データは、前記臨床例による。

1) D Q 9（全症例）

この図 2 7 から、特に注目されるのは、D Q B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列9位の多様性はそれがFL（アミノ酸の一文字表記）の場合には、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）が不適であることである。

2) D Q 6 7（全症例）

この図 2 8 から、D Q B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列 6 7 位のIIは、いずれの治療法〔がん部位切除後無処置（なし）、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）〕も不適である。

3) D R 9（全症例）

この図 2 9 から、D R B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列 9 位のK Kは、がん部位切除後無処置（なし）が最適である。あるいはK Wはがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）が適している。

4) D R 3 7（全症例）

この図 3 0 から、D R B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列 3 7 位のF Lは、がん部位切除後無処置（なし）が最適である。あるいはL Yはがん部位切除後無処置（なし）又はがん部位切除後抗癌化学療法（化学）が適している。

5) DR 5 7 (全症例)

この図 3 1 から、DRB 1 * 遺伝子のアミノ酸配列 5 7 位の AV は、がん部位切除後無処置 (なし) 或はがん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) が最適である。AD はがん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) が適している。AS はがん部位切除後抗癌化学療法 (化学) が適している。

6) DR 6 7 (全症例)

この図 3 2 から、DRB 1 * 遺伝子のアミノ酸配列 6 7 位の FF は、がん部位切除後無処置 (なし) が最適である。

7) DR 7 4 (全症例)

この図 3 3 から、DRB 1 * 遺伝子のアミノ酸配列 7 4 位の AQ は、がん部位切除後無処置 (なし) が不適である。AQ は、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) とがん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) が適し、LL はがん部位切除後抗癌化学療法 (化学) が適し、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) が不適である。AR はがん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) が適している。

【実施例 6】

(各遺伝子の特定部位における多様性分析と胃癌における治療手段の関係分析)

胃癌症例について、DQB 1 *、DRB 1 *、DPB 1 * 各遺伝子の特定部位のアミノ酸多様性部位について、そのアミノ酸の組合せと治療手段〔がん部位切除後無処置 (なし)、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学)、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫)〕による治療効果 (縦軸:

生存率 図中1.0は100%、横軸：経過日数）を確認した。基礎データは、前記臨床例による。

1) D Q 9 (胃がん)

この図34から、D Q B 1 *遺伝子のアミノ酸配列9位のF Lは、
5 胃がん患者において、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）が不適である。

2) D Q 6 7 (胃がん)

この図35から、D Q B 1 *遺伝子のアミノ酸配列67位のI Iは、
がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）が不適である。あるいはI Vはがん
10 部位切除後抗癌化学療法（化学）が適している。

10) D R 9 (胃がん)

この図36から、D R B 1 *遺伝子のアミノ酸配列9位のK Kは、
がん部位切除後無処置（なし）が最適、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）
が不適である。

15 11) D R 3 7 (胃がん)

この図37から、D R B 1 *遺伝子のアミノ酸配列37位のF L、
L Lは、がん部位切除後無処置（なし）が最適である。

12) D R 5 7 (胃がん)

この図38から、D R B 1 *遺伝子のアミノ酸配列57位のA Vは、
20 がん部位切除後無処置（なし）及びがん部位切除後抗癌化学療法（化学）
が最適である。あるいはA Sはがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）が
不適でがん部位切除後抗癌化学療法（化学）が最適である。

1 3) D R 6 7 (胃がん)

この図 3 9 から、D R B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列 6 7 位の F F は、がん部位切除後無処置 (なし) 最適である。

1 4) D R 7 4 (胃がん)

- 5 この図 4 0 から、D R B 1 * 遺伝子のアミノ酸配列 7 4 位の A R は、がん部位切除後無処置 (なし)、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) が不適で、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) が最適である。あるいは A Q はがん部位切除後無処置 (なし) 及びがん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) が適している。L L はがん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫)
- 10 が不適で、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) が最適である。

【実施例 7】

- D P B 1 *、D Q B 1 *、D R B 1 * 各遺伝子のアミノ酸の多様性部位の特定部位でのアミノ酸の組合せと治療効果 (5 年生存率) を分析した。
- 15 データは先の臨床例のものを利用した。

- 図 4 1 は、がん部位切除後格別の抗癌治療をしなかった場合の D R B 1 *、D Q B 1 *、D P B 1 * の各遺伝子の特定アミノ酸配列部位 (多様性部位) でのアミノ酸の組合せにおける生存率 (5 年) の最もよい組合せを示した。表中 @ * で示したものは統計的に有意差が確認できた部位
- 20 である。A P R - 2 5 = R R 0. 8 3 3 3 とは、D R B 1 * 遺伝子の配列部位 - 2 5 のアミノ酸組合せ (Q R) のうち、R R の組合せが最も生存率がよく、5 年生存率が 8 3. 3 3 % であることを示す。この表から、D R 遺伝子では部位 1 1 (D S), 1 3 (G H), 2 6 (F L), 5 7 (A V), 6 7 (I L), 9 6 (H Y), 1 3 3 (R R), 1 4 2 (V

V) のアミノ酸の組合せが有意差をもって、がん部位切除後は格別の抗癌治療をしないことが有利であることを示唆する。D Q B 1 * 遺伝子では部位 3 (S S), 4 (V V), 6 (T T), 3 7 (Y Y), 6 6 (E E), 6 7 (I V), 7 5 (L V), 1 9 7 (S S) のアミノ酸の組合せが有意差をもって、がん部位切除後は格別の抗癌治療をしないことが有利であることを示唆する。D P B 1 * 遺伝子では部位 5 5 (A D), 6 9 (E K) のアミノ酸の組合せが有意差をもって、がん部位切除後は格別の抗癌治療をしないことが有利であることを示唆する。

図 4 2 は、がん部位切除後抗癌化学治療をした場合の各 D R B 1 *, D Q B 1 *, D P B 1 * の遺伝子の各アミノ酸配列部位とそのアミノ酸組合せにおける生存率 (5 年) の最もよい組合せを示した。表中 @ * で示したものは統計的に有意差が確認できた部位である。A P R - 2 5 = R R 0. 8 5 7 1 とは、D R B 1 * 遺伝子の配列部位 - 2 5 のアミノ酸組合せ (Q R) のうち、R R の組合せが最も生存率がよく、5 年生存率が 8 5. 7 1 % であることを示す。この表から、D R B 1 * 遺伝子では部位 3 7 (L Y), 5 7 (A V), 6 0 (Y Y), 6 7 (F I) のアミノ酸の組合せが有意差をもって、がん部位切除後抗癌化学治療が有利であることを示唆する。D Q B 1 * 遺伝子では部位 9 (L Y), 3 7 (D Y), 6 6 (D E), 6 7 (I V) のアミノ酸の組合せが有意差をもって、がん部位切除後の抗癌化学治療が有利であることを示唆する。

図 4 3 は、がん部位切除後抗癌免疫治療をした場合の各 D R B 1 *, D Q B 1 *, D P B 1 * の遺伝子の各アミノ酸配列部位とそのアミノ酸組合せにおける生存率 (5 年) の最もよい組合せを示した。表中 @ * で示

したものは統計的に有意差が確認できた部位である。A P R - 2 5 = R R 0 . 7 1 4 3 とは、D R B 1 * 遺伝子の配列部位 - 2 5 のアミノ酸組合せ (Q R) のうち、R R の組合せが最も生存率がよく、5 年生存率が 7 1 . 4 3 % であることを示す。この表から、D R 遺伝子では部位 - 1 7 (A A) , 9 (K W) , 1 1 (D P) , 1 3 (F S) , 2 6 (F L) , 3 1 (F F) , 3 1 (F I) , 3 3 (H H) , 3 7 (N S) , 4 0 (F F) , 5 7 (A V) , 7 1 (E R) , 7 4 (A E) , 2 3 1 (Q Q) のアミノ酸の組合せが有意差をもって、がん部位切除後抗癌免疫治療が有利であることを示唆する。D Q B 1 * 遺伝子では部位 - 5 (P P) , 9 (Y Y) , 3 0 (H Y) , 5 7 (A A) , 6 6 (E E) , 6 7 (V V) , 8 6 (E G) , 8 7 (L Y) , 1 3 0 (Q R) のアミノ酸の組合せが有意差をもって、がん部位切除後抗癌免疫治療が有利であることを示唆する。

15 【実施例 8】

I . D P B 1 * 遺伝子のアミノ酸多様性における生存率 (5 年) からみた同等性の分析結果を示す。図 4 4 は、胃癌患者 (上)、その他の癌患者 (下) での各アミノ酸部位でのアミノ酸の多様性のがん部位切除後治療の違いによる生存率 (= 生存者数 / 処置患者数) への影響をみた。

20 例えば、D P 3 6 の A と D P 3 6 の V は配列 3 6 位が A であれ V であれ、胃癌の場合もその他の癌の場合も、がん部位切除後無処置 (N o) 、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学)、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) の各治療による生存率が全て同等である。

25 胃癌の場合の D P 6 5 (アミノ酸配列の 6 5 位。以下同様) の I と D P 6 5 の L も同等である。胃癌の場合の、D P 6 9 の E と D P 6 9 の K は

同じ傾向を示し、E K（ヘテロ）はE E（ホモ）又はE（－）〔E（－）とはEがないを意味する。以降同様〕よりがん部位切除後無処置（N o）において生存率が有意に長かった。つまり、D P 6 9のE K（ヘテロ）の患者は、D P 6 9のE E（ホモ）又はE（－）の患者より、がん部位
5 切除後無処置で十分ということの意味する。また、K E（ヘテロ）はK K（ホモ）又はK（－）よりがん部位切除後無処置（N o）において生存率が有意に長かった。つまり、D P 6 9のE K（ヘテロ）の患者は、D P 6 9のK K（ホモ）又はK（－）の患者より、がん部位切除後無処置で十分ということの意味する。D P 6 9のEとKの関係は、がん部位
10 切除後抗癌化学療法（化学）では差異はなかった。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）では、E（－）又はE K（ヘテロ）はE E（ホモ）より、生存率が有意に長かった。つまり、D P 6 9の部位がE（－）又はE K（ヘテロ）の患者は、E E（ホモ）より、がん部位切除後抗癌免疫療法が有用であることを意味する。またK（－）又はE K（ヘテロ）は
15 K K（ホモ）より生存率が有意に長かった。つまり、D P 6 9の部位がK（－）又はE K（ヘテロ）の患者は、K K（ホモ）より、がん部位切除後抗癌免疫療法が有用であることを意味する。D P 8のL、D P 8のV、D P 9のF、D P 1 1のG、D P 1 1のLは、胃癌の場合、がん部位切除後無処置（N o）、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）、がん
20 部位切除後抗癌免疫療法（免疫）の各治療による生存率が全て同等である。つまり各多様性による意義は少ない。D P 9のHは、H（－）又はH H（ホモ）はH F（ヘテロ）より生存率が胃癌のがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）において有意に長かった。つまり、D P 9の部位がH（－）又はH H（ホモ）の患者は、H F（ヘテロ）の患者より、がん部
25 位切除後抗癌免疫療法が有用であることを意味する。

この結果、胃癌患者において、D P B 1 * 遺伝子のアミノ酸多様性の影響は、各治療法との関係で69位と9位が重要である。また、部位は違ってもその多様性が同等の意義をもつことを見出した(部位8、9、11)。

5

胃癌以外の癌において、D P 6 5 の I と L は、I L (ヘテロ) が I I (ホモ) より、がん部位切除後無処置 (N o) において生存率が有意にながかった。つまり、この場合、I L (ヘテロ) の患者は、I I (ホモ) の患者より、がん部位切除後無処置が適していることを意味する。その他は、胃癌以外の癌において、D P 6 5 の多様性では同義であった。 D P 6 9 の E と K は、胃癌以外の癌において、がん部位切除後無処置 (N o) 、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) 、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) の各治療による生存率が全て同等である。胃癌以外の癌において、D P 8 の L 、D P 8 の V 、D P 9 の F 、D P 1 1 の G 、D P 1 1 の L は、同様の意義をもつ。D P 8 の L L (ホモ) 又は L V (ヘテロ) は L (一) よりがん部位切除後無処置 (N o) において生存率が有意にながかった。D P 9 の F F (ホモ) 又は F H (ヘテロ) は F (一) よりがん部位切除後無処置 (N o) において生存率が有意にながかった。D P 1 1 の G G (ホモ) 又は G L (ヘテロ) は G (一) よりがん部位切除後無処置 (N o) において生存率が有意にながかった。がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) およびがん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) の各治療による生存率は同等である。D P 8 の V 、D P 1 1 の L では、ホモ、ヘテロ、(一) において有意差はなかった。D P 9 の H は、胃癌以外の癌において、H F (ヘテロ) 又は H (一) が H H (ホモ) よりがん部位切除後無処置 (N o) において生存率が有意にながかった。がん部位切

25

除後抗癌化学療法（化学）及びがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）の各治療における生存率は同等である。

この結果、胃癌以外のその他の患者では、部位 65、8、9、11 のアミノ酸の変異が各治療法との関係で意義を見出した。

5

II. DRB1*遺伝子のアミノ酸多様性における生存率（5年）からみた同等性の分析結果を図45～49に示す。（表中の同じは生存率がホモ、ヘテロ、なしではほぼ同じ生存曲線を示すことを意味する。またshadowの部分が有意差で、その他は傾向を示す。）

10 （胃癌患者について）

図45～49より、胃癌の患者では、DR-25K〔DRB1*遺伝子のアミノ酸配列部位の-25位がアミノ酸がKを意味する。以下同様〕とDR-25R、DR-24AとDR-24L、DR-17AとDR-17T、DR-16AとDR-16V、DR-1SとDR-1A、DR
15 4QとDR4Rの各多様性の関係は、がん部位切除後無処置（No）、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）の各治療による生存率が多様性にかかわらず全て同等である。
DR9K、DR11D、DR26Y、DR28H、DR30Gは、がん
部位切除後無処置（No）、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）、
20 ん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）の各治療による生存率が多様性にかかわらず全て同等である。DR9Eは、EE（ホモ）又はEK（ヘテロ）が、E（-）に対して、がん部位切除後無処置（No）で、有意に生存率が長い。また、E（-）又はEE（ホモ）は、EK（ヘテロ）に対して、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、有意に生存率が長

い。さらに、E E (ホモ) 又は E (ー) が、E K (ヘテロ) に対して、
 がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で、有意に生存率が長い。D R 1
 0 Q と D R 1 0 Y は、がん部位切除後無処置 (N o)、がん部位切除後
 抗癌化学療法 (化学)、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) の各治療
 5 による生存率がその多様性にかかわらず全て同等である。D R 1 0 E、
 D R 3 1 V、D R 3 8 A、D R 4 0 Y、D R 1 6 6 Q、D R 1 6 6 R は、
 全てでその生存率に同等性がみられた。D R 1 0 の E (ー) は E Q 若し
 くは E Y (ヘテロ) に対して、がん部位切除後無処置 (N o) で、有意
 に生存率が長い。同様に、D R 3 1 の V (ー) は V F 若しくは V I 対
 10 して、D R 3 8 の A (ー) は A L に対して、D R 4 0 の Y (ー) は Y F
 に対して、D R 1 6 6 の Q (ー) は Q R に対して、D R 1 6 6 の R (ー)
 は R Q に対して、がん部位切除後無処置 (N o) 及びがん部位切除後抗
 癌免疫療法 (免疫) で、有意に生存率が長い。これらの部位の多様性で
 は、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で、同等であった。D R 1 1
 15 S、D R 1 2 K、D R 1 2 T は、同等であった。D R 1 1 G、D R 1 3
 Y、D R 1 4 E、D R 1 4 K、D R 2 5 Q、D R 2 5 R、D R 3 0 L は、
 同等であった。D R 1 1 V は、がん部位切除後無処置 (N o) で、全て
 のアミノ酸変異で同等であった (図中同じ)。がん部位切除後抗癌化学
 療法 (化学) で、V (ー) 又は V V (ホモ) は V P (ヘテロ) に対して、
 20 有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で、V V (ホ
 モ) は V (ー) 又は V P (ヘテロ) に対して、有意に生存率が長い。D
 R 1 1 P と D R 1 3 R は、同等であった。D R 1 3 F、D R 3 1 F、D
 R 3 1 I は、同等であった。D R 1 3 H は、がん部位切除後無処置 (N
 o) で全てのアミノ酸変異で同等であった (図中同じ)。がん部位切除
 25 後抗癌化学療法 (化学) で、H (ー) 又は H H (ホモ) は H S、H R、
 H Y などの (ヘテロ) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後

抗癌免疫療法（免疫）で、HH（ホモ）はH（－）又はHS、HR、HYなどの（ヘテロ）に対して、有意に生存率が長い。DR13Sは、同等であった。DR26Lは、がん部位切除後無処置（No）で全てのアミノ酸変異で同等であった。がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、

5 L（－）又はLF（ヘテロ）はLL（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で、LF（ヘテロ）又はL（－）はLL（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。DR26Fは同等であった。DR28HとDR30Gは同等であった。DR28Eは、がん部位切除後無処置（No）で、EE（ホモ）がED（ヘテロ）又は

10 E（－）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、E（－）又はED（ヘテロ）はEE（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で、ED（ヘテロ）又はE（－）はEE（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。DR28Dは同等であった。DR30H、DR37L、DR38L、DR

15 85A、DR85Vは同等であった。DR31V、DR38A、DR40F、DR40Yは同等であった。DR32HとDR32Yは同等であった。DR33HとDR33Nは同じ傾向を示し、DR33Hは、がん部位切除後無処置（No）で、全て同等であった。がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、H（－）又はHH（ホモ）はHN（ヘテロ）に

20 対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で、HH（ホモ）又はH（－）はHN（ヘテロ）に対して、有意に生存率が長い。同様に、DR33Nは、がん部位切除後無処置（No）で、全て同等であった。がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、N（－）又はNN（ホモ）はHN（ヘテロ）に対して、有意に生存率が長い。がん部

25 位切除後抗癌免疫療法（免疫）で、NN（ホモ）又はN（－）はHN（ヘテロ）に対して、有意に生存率が長い。DR37FとDR37Sは同等

であつた。DR 4 7 F と DR 4 7 Y は同等であつた。DR 5 7 A は、がん部位切除後無処置 (No) で、全て同等であつた。がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で、A (一) が最も生存率が長く、ついで、AS (ヘテロ) は AA (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後
 5 抗癌免疫療法 (免疫) で、AS (ヘテロ) は A (一) に対して、有意に生存率が長い。DR 5 7 S は、がん部位切除後無処置 (No) で、全て同等であつた。がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で、S (一) 又は AS (ヘテロ) は SS (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で、S (一) 又は AS (ヘテロ) は SS
 10 (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。DR 5 8 A と DR 5 8 E は同等であつた。DR 6 0 H は全てで同等であつた。DR 6 7 I は、がん部位切除後無処置 (No) で、II (ホモ) が IL (ヘテロ) 又は I (一) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で、II (ホモ) は IL (ヘテロ) 又は I (一) に対して、有意に生存
 15 率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で、I (一) は II (ホモ) 又は IL (ヘテロ) に対して、有意に生存率が長い。DR 6 7 L は、がん部位切除後無処置 (No) で、LI (ヘテロ) 又は L (一) が LL (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で、L (一) 又は LL (ホモ) は LI (ヘテロ) に対して、有
 20 意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で、LL (ホモ) は LI (ヘテロ) 又は L (一) に対して、有意に生存率が長い。DR 7 0 D は、がん部位切除後無処置 (No) で、(ヘテロ) 又は DD (ホモ) が D (一) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で、DD (ホモ) は (ヘテロ) 又は D (一) に対して、
 25 有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で、DD (ホモ) は (ヘテロ) 又は D (一) に対して、有意に生存率が長い。DR 7

3 A、DR 7 3 G、DR 7 4 R、DR 7 4 N、DR 7 7 N、DR 7 7 T
は同等性をもつ。がん部位切除後無処置（No）で、DR 7 3のAA（ホ
モ）はAG（ヘテロ）に対して、DR 7 4のRR（ホモ）はRN（ヘテ
ロ）に対して、DR 7 7のNN（ホモ）はNT（ヘテロ）に対して、有
5 意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、DR 7 3
のAA（ホモ）はAG（ヘテロ）に対して、DR 7 4のRR（ホモ）は
RN（ヘテロ）に対して、DR 7 7のNN（ホモ）はNT（ヘテロ）に
対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で、
DR 7 3のAG（ヘテロ）はAA（ホモ）に対して、DR 7 4のRN（ヘ
10 テロ）はRR（ホモ）に対して、DR 7 7のNT（ヘテロ）はNN（ホ
モ）に対して、有意に生存率が長い。

がん部位切除後無処置（No）で、DR 7 3のG（－）又はGG（ホ
モ）はGA（ヘテロ）に対して、DR 7 4のN（－）又はNN（ホモ）
はNR（ヘテロ）に対して、DR 7 7のT（－）又はTT（ホモ）はT
15 N（ヘテロ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学
療法（化学）で、同等である。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で、
DR 7 3のGA又はG（－）はGG（ホモ）に対して、DR 7 4のNR
（ヘテロ）又はN（－）はNN（ホモ）に対して、DR 7 7のTN（ヘ
テロ）又はT（－）はTT（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。D
20 R 7 4 Aは、がん部位切除後無処置（No）で、A（－）又はAA（ホ
モ）がAR、ANなどの（ヘテロ）に対して、有意に生存率が長い。が
ん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、同等である。がん部位切除後抗
癌免疫療法（免疫）で、A（－）又はAR、ANなどの（ヘテロ）がA
A（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。DR 7 8 VとDR 7 8 Y、
25 DR 8 5 AとDR 8 5 V、DR 8 6 GとDR 8 6 Vは同等である。DR

96Qは同等である。DR98E、DR98K、DR10A、DR10Sは同等である。DR120SとDR120Nは同等であった。DR133L、DR133R、DR14M、DR14Vは同等であった。DR149HとDR149Qは同等であった。DR166Qは、がん部位切除後無処置（No）で、Q（-）がQR（ヘテロ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、同等である。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で、Q（-）がQR（ヘテロ）に対して、有意に生存率が長い。DR166Rは、がん部位切除後無処置（No）で、R（-）がRQ（ヘテロ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、同等である。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で、R（-）がRQ（ヘテロ）に対して、有意に生存率が長い。DR180Lと180V、189Rと189S、231Pと231Q、233Rと233Tは同等であった。

この結果、DRB1*遺伝子にあつては、アミノ酸配列部位の9、10、11、13、26、28、31、33、38、40、57、67、70、73、74、77、166が各治療法との関係でその変異が重要であることを確認した。また、数箇所はそのアミノ酸多様性が同義である部位を確認した。

20 胃癌以外の他癌での同等性生存率

DR-25Kと-25R、DR-24Fと-24L、DR-17Aと-17T、DR-16Aと-16V、DR-1Sと-1A、DR4Qと4R、DR10Qと10Y、33Hと33N、38Lと38V、47Fと47Y、58Aと58E、78Vと78Y、85Aと85V、120

- Nと120S、149Qと149H、166Qと166R、180Lと180V、189Rと189S、231Pと231Q、233Tは、各同等であった。DR9K、11D、26Y、28H、30Gは、相互に同等であった。DR11S、12K、12Tは、相互に同等であった。
- 5 DR11G、13Y、14E、14K、25Q、25R、30Lは、相互に同等であった。DR28H、30Gは、相互に同等であった。DR30H、37L、38L、85A、85Vは、相互に同等であった。DR31V、38A、40F、40Yは、相互に同等であった。DR73A、73G、74R、74N、77T、77Nは、相互に同等であった。
- 10 DR98E、98K、10A、10Sは、相互に同等であった。DR133L、133R、14V、14Mは、相互に同等であった。

- DR9Wは、がん部位切除後無処置（No）で、WW（ヘテロ）又はW（－）がWK（ヘテロ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、WWはWK又はW（－）に対して、有意に
- 15 生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）でWK又はWWはW（－）に対して、有意に生存率が長い。DR11Pと13Rは相互に同等である。DR11は、がん部位切除後無処置（No）で、PG／PS（ヘテロ）又はP（－）はPP（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法（化学）では同等である。がん部位切除後
- 20 抗癌免疫療法（免疫）ではPP（ホモ）がPG、PSなどの（ヘテロ）に対して、有意に生存率が長い。DR13は、がん部位切除後無処置（No）で、RY／RSなどの（ヘテロ）又はR（－）はRR（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法（化学）では同等である。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）でRRはRY（ヘテロ）又は
- 25 R（－）に対して、有意に生存率が長い。DR13Sは、がん部位切

除後無処置 (No) で、S S 又は S (－) が S R (ヘテロ) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で、S R 又は S (－) は S S に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で、S R 又は S (－) は S S に対しでて、有意に生存率が長い。

5 D R 2 6 F は、がん部位切除後無処置 (No) で同等、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で F (－) 又は F Y (ヘテロ) は F F (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で F F (ホモ) 又は F Y (ヘテロ) が F (－) に対して、有意に生存率が長い。

10 D R 2 8 D は、がん部位切除後無処置 (No) で同等、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で D (－) 又は D H (ヘテロ) は D D (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で D D 又は D (－) が D H に対して、有意に生存率が長い。

D R 3 2 H は、がん部位切除後無処置 (No) で、H H (ホモ) 又は H (－) は H Y (ヘテロ) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除

15 後抗癌化学療法 (化学) で H (－) 又は H Y (ヘテロ) は H H (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で H (－) 又は H Y (ヘテロ) は H H (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。

D R 3 2 Y は、がん部位切除後無処置 (No) で、Y Y (ホモ) 又は Y (－) が Y H (ヘテロ) に対して、有意に生存率が長い。がん部位

20 切除後抗癌化学療法 (化学) で、Y (－) 又は Y H (ヘテロ) は Y Y (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で、Y (－) 又は Y H (ヘテロ) は Y Y (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。

D R 3 2 H と 3 2 Y は、同等であった。D R 3 7 F は、がん部位切除後無処置 (No) で同等であった。がん部位切除後抗癌化学

25 療法 (化学) で F (－) が最も有意に生存率が長い。続いて F S (ヘテロ) が F F に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療

法（免疫）で、F S（ヘテロ）はF（－）に対して、有意に生存率が長い。D R 3 7 Sは、がん部位切除後無処置（No）でS（－）又はS F（ヘテロ）がS S（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法（化学）でS S（ホモ）がS F（ヘテロ）又はS（－）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）でS F（ヘテロ）又はS（－）がS S（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。D R 5 7 Aは、がん部位切除後無処置（No）で同等。がん部位切除後抗癌化学療法（化学）でA（－）が最も有意に生存率が長い。次いで、A S（ヘテロ）がA A（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）でA S（ヘテロ）はA（－）に対して、有意に生存率が長い。D R 5 7 Sは、がん部位切除後無処置（No）で同等。がん部位切除後抗癌化学療法（化学）でS A又はS（－）がS Sに対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）でS（－）又はS AがS Sに対して、有意に生存率が長い。D R 6 0 Hは、がん部位切除後無処置（No）で同等。がん部位切除後抗癌化学療法（化学）でH（－）が最も有意に生存率が長い。次いで（ヘテロ）がH H（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で（ヘテロ）がH（－）に対して、有意に生存率が長い。D R 7 1 Aは、がん部位切除後無処置（No）で、A（－）又は（ヘテロ）がA A（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で（ヘテロ）又はA（－）がA A（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で同等。D R 7 4 Lは、がん部位切除後無処置（No）で、L R／L Nなどの（ヘテロ）又はL（－）がL L（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、L L又はL（－）は（ヘテロ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で（ホモ）は（ヘテ

- ロ) 又は L (一) に対して、有意に生存率が長い。DR 8 6 G は、がん部位切除後無処置 (No) で同等。がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で、GV (ヘテロ) 又は GG (ホモ) が G (一) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で (ホモ) 又は (ヘテロ) が G (一) に対して、有意に生存率が長い。DR 8 6 V は、がん部位切除後無処置 (No) で同等。がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で、VG (ヘテロ) 又は VV (ホモ) が V (一) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で、(ホモ) 又は (ヘテロ) が V (一) に対して、有意に生存率が長い。DR 9 6 Q は、がん部位切除後無処置 (No) で、Q (一) 又は (ヘテロ) が QQ (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で同等。がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で (ヘテロ) 又は Q (一) が (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。DR 9 8 E は、がん部位切除後無処置 (No) で EK (ヘテロ) 又は EE (ホモ) が E (一) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で同等。がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で E (一) 又は (ヘテロ) が (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。DR 9 8 K は、がん部位切除後無処置 (No) で KE (ヘテロ) 又は KK (ホモ) が K (一) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で同等。がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で K (一) 又は (ヘテロ) は (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。DR 1 0 A は、がん部位切除後無処置 (No) で AS (ヘテロ) 又は AA (ホモ) が A (一) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で同等。がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で A (一) 又は (ヘテロ) が (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。DR 1 0 S は、がん部位切除後無処置 (No) で SA (ヘテロ) 又は SS (ホモ) が S (一) に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗

- 癌化学療法（化学）で同等。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で S
（－）又は（ヘテロ）は（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。DR
1 3 3 L は、がん部位切除後無処置（No）で L（－）又は LR（ヘテロ）
は LL（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌化
5 学療法（化学）で同等。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で同等。
DR 1 3 3 R は、がん部位切除後無処置（No）で R（－）又は RL（ヘ
テロ）は RR（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後
抗癌化学療法（化学）及びがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）は各同
等。DR 1 4 V は、がん部位切除後無処置（No）で V（－）又は VM（ヘ
10 テロ）が VV（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後
抗癌化学療法（化学）及びがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）は各同
等。DR 2 3 3 R は、がん部位切除後無処置（No）で同等。がん部位切
除後抗癌化学療法（化学）で RT（ヘテロ）又は R（－）は RR（ホモ）
に対して、有意に生存率が長い。がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）
15 で R（－）又は（ヘテロ）は（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。

この結果、胃癌以外では、DR 遺伝子のアミノ酸配列部位の 9、10、
11、13、14、26、28、32、37、57、60、71、74、
86、96、98、133、233 における変異が各治療法との関係で
重要であることを確認した。また、アミノ酸の多様性において、同等の
20 意義を有する部位の確認もした。

III. DQB1* 遺伝子のアミノ酸多様性における生存率（5年）から
みた同等性の分析結果を図 50～51 に示す。

（胃癌患者について）

DQ14L と 14M、23L と 23R、38A と 38V、45E と 45

G、53Lと53Q、55Pと55R、56Lと56Pが、同等性が確認された。DQ28S、28T、30S、37I、46V、46E、47F、47Y、53P、52L、55Lは、同等性が確認された。DQ3P、3S、9L、37Dは、同等性が確認された。DQ66D、66E、67I、67Vは、同等性が確認された。DQ30Yは、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で、YH（ヘテロ）が最も生存率がながく、Y（－）はYY（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。DQ30Hは、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で、HY（ヘテロ）が最も生存率がながく、H（－）はHH（ヘテロ）に対して、有意に生存率が長い。

10 DQ38Aは、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、AY（ヘテロ）がA（－）又はAA（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。DQ38Vは、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、VH（ヘテロ）がV（－）又はVV（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。DQ57Vは、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で、（ヘテロ）がV（－）又はVV（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。DQ66Dは、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、DE（ヘテロ）がD（－）又はDD（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。DQ66Eは、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、ED（ヘテロ）がE（－）又はEE（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。DQ67Iは、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、IV（ヘテロ）がI（－）又はII（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。DQ67Vは、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、VI（ヘテロ）がV（－）又はVV（ホモ）に対して、有意に生存率が長い。

20

この結果、DQB1*遺伝子では、アミノ酸配列の30、38、57、66、67の部位が胃癌の各治療法との関係で重要な意義が確認された。

25

その他、同等多様性部位も確認した。

(胃癌以外の癌患者について)

DQ 1 4 L と 1 4 M、2 3 L と 2 3 R、4 5 E と 4 5 G、5 3 L と 5
3 Q、5 5 P と 5 5 R、5 6 L と 5 6 P は同等性が確認された。DQ 2
5 8 S、2 8 T、3 0 S、3 7 I、4 6 E、4 6 V、4 7 F、4 7 Y、5
2 L、5 2 P、5 5 L は同等性が確認された。DQ 3 P、3 S、9 L、
3 7 D は同等性が確認された。DQ 6 6 D、6 6 E、6 7 I、6 7 V は
同等性が確認された。DQ 3 P は、がん部位切除後無処置 (No) で、
P (－) 又は P S (ヘテロ) が P P (ホモ) に対して、有意に生存率が
10 長い。DQ 3 S は、がん部位切除後無処置 (No) で、S (－) 又は P
S (ヘテロ) が S S (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。DQ 9 L
は、がん部位切除後無処置 (No) で、L (－) 又は L F / L Y 等 (ヘ
テロ) が L L (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。DQ 3 7 D は、
がん部位切除後無処置 (No) で、D (－) 又は D I (ヘテロ) が D D
15 (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。DQ 9 F は、がん部位切除後
抗癌免疫療法 (免疫) で、F Y (ヘテロ) 又は F (－) が F F (ホモ)
に対して、有意に生存率が長い。DQ 9 Y は、がん部位切除後無処置 (N
o) とがん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で、Y F (ヘテロ) 又は Y
Y (ホモ) が Y (－) に対して、有意に生存率が長い。DQ 3 8 A は、
20 がん部位切除後無処置 (No) で、A V (ヘテロ) 又は A A (ホモ) が
A (－) に対して、有意に生存率が長い。DQ 3 8 V は、がん部位切除
後無処置 (No) で、V A (ヘテロ) 又は V V (ホモ) が、V (－) に
対して、有意に生存率が長い。DQ 6 6 D は、がん部位切除後抗癌化学
療法 (化学) で、D E (ヘテロ) 又は D (－) が D D (ホモ) に対して、
25 有意に生存率が長い。DQ 6 7 I は、がん部位切除後抗癌化学療法 (化

学) で、I V (ヘテロ) 又は I (-) が I I (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。D Q 6 6 E は、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で、E D (ヘテロ) 又は E (-) が E E (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。D Q 6 7 V は、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で、V I (ヘテロ) 又は V (-) が V V (ホモ) に対して、有意に生存率が長い。

この結果、D Q 遺伝子では、アミノ酸配列の 3、9、37、38、66、67 の部位が胃癌以外の他癌の各治療法との関係で重要な意義が確認された。その他、同等多様性部位も確認した。

10 【実施例 9】

各遺伝子 (D R B 1 *, D Q B 1 *, D P B 1 *) の各アミノ酸配列部位のアミノ酸多様性とその組合せの予後 [いわゆる全症例 (治療法別にしない) の 5 年生存率]、治療効果: 5 年生存、その他の影響を図 5 2 ~ 7 5 にまとめた。基礎データは、前記臨床試験による。(図 5 2 中 arp-1 の欄の予後の項目は A, Shomo, hetero>(-) とは AA homo, SShomo, AShetero>(-) の意味。Shadow は統計学的に有意差ありを示す)。

図中、arp-25 の欄はアミノ酸配列の部位 (-25 位)、多様性の欄は、各部位のアミノ酸の多様性 (例えば K R)、同等性の欄は多様性あるアミノ酸が同等かどうか (K = R : 同等) を示す。予後・全体 (ホモ) ・全体の欄には、癌患者全てでの集計で、該当アミノ酸配列部位の多様性あるアミノ酸のある / なし / ホモ / ヘテロでの予後の良し悪しを示す。予後・全体・スペースの欄は、全体患者で、最もよかったアミノ酸の組合せの患者の予後が良かった比率を示す。R R 78.8 とは該当配列部位の R R のホモの組み合わせの癌患者の 5 年生存率は 78.8 % で予後

が良かったことを意味する。予後・全体（＋）vs（－）・胃の欄には、胃癌患者のみ集計し、各多様性アミノ酸の有無で予後の良し悪しを示した。F（－）＞（＋）とは胃癌患者で、該当配列部位にFがない患者F（－）がFを有する患者より予後が良かったことを意味する。予後・全体（ホモ）・胃の欄には、胃癌患者のみ集計し、各多様性アミノ酸の有る／無し／ホモ／ヘテロで予後の良し悪しを示した。Vhetero＞（－）とは該当配列部位でVG／VD／VLなどの（ヘテロ）はVの無い患者より予後が良かったことを意味する。

予後・胃・スペースの欄は、胃癌患者のみ集計し、最もよかったアミノ酸の組合せの患者の予後が良かった比率を示す。RR71.4とは該当配列部位のRRの癌患者の5年生存率は71.4％で予後が良かったことを意味する。予後・全体（＋）vs（－）・他癌の欄には、胃癌以外の他癌患者のみ集計し、各多様性アミノ酸の有無で予後の良し悪しを示した。A（＋）＞（－）とは他癌患者で、該当配列部位にAがある患者A（＋）がAを有しない患者（－）より予後が良かったことを意味する。予後・全体（ホモ）・他癌の欄には、胃癌以外の他癌患者のみ集計し、各多様性アミノ酸の有る／無し／ホモ／ヘテロで予後の良し悪しを示した。A, Shomo, hetero＞（－）とは、他癌患者で、該当配列部位が、AA（ホモ）又はSS（ホモ）又はAS（ヘテロ）はA又はSの無い場合より予後が良かったことを意味する。予後・他癌・スペースの欄は、胃癌以外の他癌の患者のみ集計し、最もよかったアミノ酸の組合せの患者の予後が良かった比率を示す。RR100とは該当配列部位のRRの癌患者の5年生存率は100％で予後が良かったことを意味する。治療効果・全体（＋）vs（－）・全体の欄には、胃癌および他癌を含む全部の癌患者を集計し、各多様性アミノ酸の有無とがん部位切除後の処置の

タイプ〔がん部位切除後無処置（なし）、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）〕での治療効果を比較検討した。例えば免疫 E（-） >（+）とは該当配列部位のアミノ酸が E Q Y の多様性をもつが、E がない患者 E（-）が E をもつ患者の治療
5 効果としてがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）が優位であることを示す。

治療効果・全体（ホモ）・全体の欄には、胃癌と他癌患者をふくむ全患者を集計し、各多様性アミノ酸の有る／無し／ホモ／ヘテロでの各治療法による治療効果の良し悪しを示した。例えば、免疫 E（-） > hetero
10 とは、該当配列部位は E Q Y の多様性を持ち、E のない患者は E Q、E Y などの（ヘテロ）の患者に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）が優位であることをしめす。治療効果・全症例・スペースの欄は、胃癌と他癌患者をふくむ全患者を集計し、最もよかったアミノ酸の組合せの患者の治療効果が良かった比率を示す。免疫 A A 7 1. 4 とは該当配列
15 部位の A A の癌患者の5年生存率は 7 1. 4 % でがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）が良かったことを意味する。治療効果・全体（+） vs（-）・胃の欄には、胃癌患者を集計し、各多様性アミノ酸の有無とがん部位切除後の処置のタイプでの治療効果を比較検討した。例えば、免疫 E（-） >（+）とは、該当配列部位のアミノ酸の多様性において E がない患者
20 は E のある患者より、胃癌患者では、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）の治療効果が良かったことを意味する。治療効果・全体（ホモ）・胃の欄には、胃癌患者を集計し、各多様性アミノ酸の有る／無し／ホモ／ヘテロでの各治療法による治療効果の良し悪しを示した。例えば、免疫 E（-）、homo > hetero とは、該当配列部位は E K W の多様性を持ち、
25 E のない患者又は E E（ホモ）の患者は E K、E W などの（ヘテロ）の患者

に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）が優位であることをしめす。治療効果・胃癌・スペースの欄は、胃癌患者を集計し、最もよかったアミノ酸の組合せの患者の治療効果が良かった比率を示す。免疫KW 84.6とは該当配列部位のKWの胃癌患者の5年生存率は84.6%でがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）が良かったことを意味する。治療効果・全体（+）vs（-）・他癌の欄には、胃癌以外の他癌の患者を集計し、各多様性アミノ酸の有無とがん部位切除後の処置のタイプでの治療効果を比較検討した。例えば、化学Y（+）>（-）とは、該当配列部位のアミノ酸の多様性においてYがある患者はYのない患者より、他癌患者では、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）の治療効果が良かったことを意味する。治療効果・全体（ホモ）・他癌の欄には、胃癌以外の他癌の患者を集計し、各多様性アミノ酸の有る／無し／ホモ／ヘテロでの各治療法による治療効果の良し悪しを示した。例えば、化学H（-）、hetero>homoとは、該当配列部位はHYの多様性をもち、Hのない患者又はHY（ヘテロ）の患者はHH（ホモ）の患者に対して、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）が優位であることをしめす。治療効果・他癌・スペースの欄は、胃癌以外の他癌患者を集計し、最もよかったアミノ酸の組合せの患者の治療効果が良かった比率を示す。化学HY（55.6）とは該当配列部位のHYの他癌患者の5年生存率は55.6%でがん部位切除後抗癌化学療法（化学）が良かったことを意味する。

DR・癌家族の欄には、癌履歴家族における該当アミノ酸配列部位のアミノ酸の組合せによる（癌家族とは2親等以内の親族に癌の病気を有している患者で癌家族歴有りの意味）。△は前回の検討では有意差がでたdimensionであったが今回の検討では有意差が出なかった。○は有意差を意味する。AV 38.7は、該当アミノ酸配列部位のアミノ酸がA

Vの組合せで38.7%の頻度にみられ、AAの組み合わせでは0%であり有意差が見られた。AVの患者の家族には癌患者が多いことを意味する。

DR・転移の欄には、（転移の定義：リンパ節、肝臓、肺などに転移をした患者）。○は有意差があった欄を意味し、△は前回の検討では有意差がでたdimensionであったが今回の検討では有意差が出なかった。

FL80とは、該当アミノ酸配列部位のアミノ酸がFLの組合せで80%に転移が見られ、LLの組み合わせでは22.9%で両者間に有意の差が見られた。FLの患者では転移が多いことを意味する。

DR・全体t（進行癌の割合）の欄には、癌が進行している割合を示す。○は有意差があった欄を意味し、△は前回の検討では有意差がでたdimensionであったが今回の検討では有意差が出なかった。FT22.6とは、該当アミノ酸配列部位のアミノ酸がFTの組合せでは22.6%に進行癌がみられ、FFおよびGRの組み合わせでは進行癌が見られず、全て早期癌（粘膜または粘膜下層に浸潤している癌でリンパ節転移がないかあっても少数である。進行癌はそれ以外の症例を意味する）であった。

DR・喫煙の欄には、（喫煙：入院治療時に喫煙習慣がある既往のある患者）を示す。○は有意差があった欄を意味する。AS73.3とは、該当アミノ酸配列部位のアミノ酸がASの組合せで77.3%の患者に喫煙習慣があり、AAでは44.4%の頻度で両者間に有意の差が見られた。

20

I. DRB1*遺伝子

（DRB1*遺伝子の各部位のアミノ酸の多様性と予後、治療効果への影響）

D R B 1 * 遺伝子の予後全体分析 (図 5 2 ~ 5 4)

— 2 5 位の K (—) は K R (ヘテロ) に対して、R R (ホモ) は K R (ヘテロ) に対して、有意に予後が良い。— 1 7 位は、A A (ホモ) が A T (ヘテロ) に対して、T (—) は T A (ヘテロ) に対して、有意に
5 予後が良い。2 4 位の F (—) は、F (+) に対して、有意に予後が良い。— 1 6 位は、A (—) が A V (ヘテロ) に対して、V V (ホモ) が A V (ヘテロ) に対して、有意に予後が良い。H Q は 7 1. 5 % の生存率で有意に予後が良い。1 1 位は、V (—) が V D、V G、V L、V P、V S 等の (ヘテロ) に対して、有意に予後が良い。G V 及び L L は 1 0
10 0 % の生存率で有意に予後が良い。5 7 位は、S A、S D、S V などの (ヘテロ) 又は S (—) が S S (ホモ) に対して、有意に予後が良い。7 1 位は、K (—) が K A、K E、K R 等の (ヘテロ) に対して、有意に予後が良い。1 2 0 位は、N (—) が N S (ヘテロ) に対して、有意に予後が良い。S S (ホモ) が N S (ヘテロ) に対して、有意に予後が
15 良い。3 0 位は、C C が 1 0 0 % の生存率で有意に予後が良い。

D R B 1 * 遺伝子予後胃癌患者分析 (図 5 2 ~ 5 6)

— 2 4 位が、F (—) は F (+) に対して、有意に予後が良い。1 1 位が、V D、V G、V P、V L、V S 等の (ヘテロ) が V (—) に対し
20 て、有意に予後が良い。1 6 位が、Q H、Q Y 等の (ヘテロ) が Q Q (ホモ) に対して、有意に予後が良い。H Q は 8 3 % の生存率で有意に予後が良い。2 6 位が、L F、L Y 等の (ヘテロ) が L L (ホモ) に対して、有意に予後が良い。3 0 位が、C C は 1 0 0 % の生存率で有意に予後が良い。7 1 位が、K (—) が K (+) に対して、有意に予後が良い。K

(-) はK A、K E、K R等の(ヘテロ)に対して、有意に予後が良い。
 E Kの生存率は75%で有意に予後が良い。74位のA Qの生存率は1
 00%で有意に予後が良い。233位は、T (-) がT (+) に対して、
 有意に予後が良い。R R (ホモ) 又はT T (ホモ) はR T (ヘテロ) 又
 5 はR (-) 又はT (-) に対して、有意に予後が良い。

D R B 1 * 遺伝子予後他癌分析 (図52~54) (図55~57)

- 1位は、A (+) がA (-) に対して、有意に予後が良い。S (-)
 がS (+) に対して、有意に予後が良い。A A (ホモ) 又はS S (ホモ)
 10 又はA S (ヘテロ) はS (-) に対して、有意に予後が良い。A Aの生
 存率は90.9%で有意に予後が良い。11位は、P D P V、P L、P
 S、P G等の(ヘテロ) がP P (ホモ) に対して、有意に予後が良い。
 L Lの生存率は100%で有意に予後が良い。3位は、F (+) がF (-)
 に対して、有意に予後が良い。F G、F H、F R、F S、F Y等の(ヘ
 15 テロ) がF (-) に対して、有意に予後が良い。Rの(ヘテロ) はR R
 (ホモ) に対して、有意に予後が良い。Sの(ヘテロ) 又はS (-) は
 S S (ホモ) に対して、有意に予後が良い。F Rの生存率は74.2%
 で有意に予後が良い。16位のQ Yの生存率が100%で有意に予後が
 良い。26位は、F (ヘテロ) がF F (ホモ) に対して、有意に予後
 20 が良い。31位は、I (+) がI (-) に対して、有意に予後が良い。
 F (ヘテロ) はF F (ホモ) に対して、有意に予後が良い。I (ヘテロ)
 はI (-) に対して、有意に予後が良い。37位は、F (-) 又はF (ヘ
 テロ) がF F (ホモ) に対して、有意に予後が良い。F Lの生存率は8
 3.3%で有意に予後が良い。57位は、S (ヘテロ) 又はS (-) が
 25 S S (ホモ) に対して、有意に予後が良い。A Vの生存率は88.9%

で有意に予後が良い。71位のKRの生存率は78.8%が有意に予後が良い。74位は、ERで100%で有意に予後が良い。96位は、Q（－）又はQ（ヘテロ）がQQ（ホモ）に対して、有意に予後が良い。EEは100%で有意に予後が良い。133位は、R（＋）がR（－）
5 に対して、有意に予後が良い。142位は、V（＋）がV（－）に対して、有意に予後が良い。233位は、R（ヘテロ）又はT（ヘテロ）、T（－）がTT（ホモ）に対して、有意に予後が良い。

DRB1*遺伝子治療効果全体分析（図55～57）

10 －17位：AAが71.4%で、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で、有意に治療効果が良い。9位：KWが86.7%で、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で、有意に治療効果が良い。10位：E（－）がE（＋）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で、有意に治療効果が良い。E（－）がE（ヘテロ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で、有意に治療効果が良い。
15 11位：V（ホモ）V（－）がV（ヘテロ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で、有意に治療効果が良い。DSで83.4%、DVで79.6%ががん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。DPで84.6%ががん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。13
20 位：S（ヘテロ）がS（－）又はS（ホモ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）が、有意に治療効果が良い。GHで89.9%ががん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。FSで81.9%ががん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。
25 26位：L（＋）がL（－）に対して、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で有意に治療効果が良い。L（ヘテロ）はL（－）又はL（ホモ）

に対して、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で、有意に治療効果が
 良い。L（ヘテロ）又はL（－）はL（ホモ）に対して、がん部位切除
 後抗癌免疫療法（免疫）で、有意に治療効果が良い。FLで87%がが
 ん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。FLで61.4%
 5 ががん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。28
 位：E（ヘテロ）又はE（－）がE（ホモ）に対して、がん部位切除後抗
 癌免疫療法（免疫）で、有意に治療効果が良い。30位：H（＋）がH
 （－）に対して、がん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良
 い。R（－）がR（＋）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）
 10 で有意に治療効果が良い。R（－）はR（ヘテロ）に対して、がん部位
 切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。31位：V（－）
 がV（＋）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治
 療効果が良い。V（－）がV（ヘテロ）に対して、がん部位切除後抗癌
 免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。FFは55.5%、FIは
 15 60.7%ががん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が
 良い。37位：F（－）がF（＋）に対して、がん部位切除後抗癌化学
 療法（化学）で有意に治療効果が良い。L（＋）がL（－）に対して、
 がん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。N（＋）がN
 （－）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効
 20 果が良い。F（－）はF（ヘテロ）又はF（ホモ）に対して、がん部位
 切除後抗癌化学療法（化学）で有意に治療効果が良い。N（ヘテロ）又
 はN（ホモ）はN（－）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）
 で有意に治療効果が良い。LYは70.9%ががん部位切除後抗癌化学
 療法（化学）で有意に治療効果が良い。NSは72.5%ががん部位切
 25 除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。38位：A（－）
 はA（＋）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治

療効果が良い。L (+) は L (-) に対して、がん部位切除後無処置 (なし) で有意に治療効果が良い。A (-) は A (ヘテロ) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。40 位: Y (-) は Y (+) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。F (ホモ) は F (ヘテロ) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。Y (-) は Y (ヘテロ) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。F F は 57.5% ががん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。57 位: A (-) は A (+) に対して、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で有意に治療効果が良い。S (ヘテロ) 又は S (-) は S (ホモ) に対して、がん部位切除後無処置 (なし) で有意に治療効果が良い。S V で 92.2% ががん部位切除後無処置 (なし) で有意に治療効果が良い。D D で 60.3% ががん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で有意に治療効果が良い。A D で 76.25 ががん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。60 位: H (-) は H (+) に対して、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で有意に治療効果が良い。Y Y は 56.8% ががん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で有意に治療効果が良い。67 位: I (-) は I (+) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。L (-) は L (+) に対して、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で有意に治療効果が良い。I (-) は I (ホモ) 又は I (ヘテロ) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。L (ヘテロ) は L (-) 又は L (ホモ) に対して、がん部位切除後無処置 (なし) で有意に治療効果が良い。L (-) は L (ヘテロ) 又は L (ホモ) に対して、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で有意に治療効果が良い。I L で 82.8% ががん部位切除後無処置 (なし) で有意に治療効果が良

い。F Iで63.4%ががん部位切除後抗癌化学療法（化学）で有意に治療効果が良い。F Lで68%ががん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。70位：R（－）はR（＋）に対して、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で有意に治療効果が良い。71位：K（－）はK（＋）に対して、がん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。A（ヘテロ）又はA（－）はA（ホモ）に対して、がん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。E（ヘテロ）又はE（－）はE（ホモ）に対して、がん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。R Rは81.8%でがん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。E Rは73.7%でがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。74位：E（－）はE（＋）に対して、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で有意に治療効果が良い。E（＋）はE（－）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。A（ヘテロ）又はA（－）はA（ホモ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。E（ヘテロ）又はE（ホモ）はE（－）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。85位：A（＋）はA（－）に対して、がん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。96位：Q（－）又はQ（ヘテロ）はQ（ホモ）に対して、がん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。H Yは81.8%でがん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。120位：N（ホモ）はN（－）又はN（ヘテロ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。S（－）はS（ホモ）又はS（ヘテロ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。133位：R Rは73.9%でがん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。142位：V Vは79.9%でがん部位切除後無

- 処置（なし）で有意に治療効果が良い。166位：Q（－）はQ（＋）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。Q（－）はQ（ヘテロ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。R（－）はR（ヘテロ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。RRは57.5%でがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。
- 231位：P（－）は（＋）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。P（－）はP（ヘテロ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。Q（ヘテロ）はQ（ホモ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。QQ57.5%でがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。

DRB1*遺伝子治療効果胃癌分析（図55～57）

- 15 9位：E（－）又はE（ホモ）がE（ヘテロ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。KWの84.6%ががん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。10位：E（－）はE（＋）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。E（－）はE（ヘテロ）に対して、がん部位
- 20 切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。11位：V（ホモ）又はV（－）はV（ヘテロ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。13位：H（ホモ）又はH（－）はH（ヘテロ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。26位：L（ヘテロ）又はL（－）はL（ホモ）に
- 25 対して、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で有意に治療効果が良い。

- L (ヘテロ) 又は L (－) は L (ホモ) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。L Y は 66.7% でがん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。28 位: E (ヘテロ) 又は E (－) は E (ホモ) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。E H は 68.6% でがん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。30 位: R (－) は R (＋) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。31 位: V (－) は V (＋) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。V (－) は V (ヘテロ) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。33 位: N (－) は N (＋) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。H (ホモ) は H (－) 又は H (ヘテロ) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。N (－) は N (ホモ) 又は N (ヘテロ) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。H H は 87.5% でがん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。37 位: N S が 69.1% でがん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。38 位: A (－) は A (＋) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。A (－) は A (ヘテロ) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。40 位: Y (－) は Y (ヘテロ) に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。57 位: S V は 100% でがん部位切除後無処置 (なし) で有意に治療効果が良い。A D は 83.3% でがん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫) で有意に治療効果が良い。
- 67 位: I (ホモ) は I (ヘテロ) 又は I (－) に対して、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学) で有意に治療効果が良い。L (－) 又は L (ホ

- モ)はL (ヘテロ)に対して、がん部位切除後抗癌化学療法(化学)で有意に治療効果が良い。I Iは74.8%でがん部位切除後抗癌化学療法(化学)で有意に治療効果が良い。70位:D (ヘテロ)はD (ホモ)又はD (-)に対して、がん部位切除後無処置(なし)で有意に治療効果が良い。71位:K (-)はK (+)に対して、がん部位切除後無処置(なし)で有意に治療効果が良い。ERは91.7%でがん部位切除後無処置(なし)で有意に治療効果が良い。AAは77.8%でがん部位切除後抗癌化学療法(化学)で有意に治療効果が良い。73位:G (-)はG (+)に対して、がん部位切除後抗癌化学療法(化学)で有意に治療効果が良い。A (ホモ)はA (ヘテロ)に対して、がん部位切除後抗癌化学療法(化学)で有意に治療効果が良い。G (-)はG (ヘテロ)に対して、がん部位切除後抗癌化学療法(化学)で有意に治療効果が良い。AAは58%でがん部位切除後抗癌化学療法(化学)で有意に治療効果が良い。74位:R (-)はR (+)に対して、がん部位切除後抗癌化学療法(化学)で有意に治療効果が良い。A (ヘテロ)又はA (-)はA (ホモ)に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法(免疫)で有意に治療効果が良い。A (-)はA (ヘテロ)に対して、がん部位切除後抗癌化学療法(化学)で有意に治療効果が良い。ELで90.9%ががん部位切除後無処置(なし)で有意に治療効果が良い。ALで66.1%ががん部位切除後抗癌化学療法(化学)で有意に治療効果が良い。AEで67.5%ががん部位切除後抗癌免疫療法(免疫)で有意に治療効果が良い。78位:N (-)はN (+)に対して、がん部位切除後抗癌化学療法(化学)で有意に治療効果が良い。N (-)はN (ヘテロ)に対して、がん部位切除後抗癌化学療法(化学)で有意に治療効果が良い。T (ホモ)はT (ヘテロ)に対して、がん部位切除後抗癌化学療法(化学)で有意に治療効果が良い。TTで58%ががん部位切除後抗癌化学

療法（化学）で有意に治療効果が良い。166位：Q（－）はQ（ヘテロ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。R（－）はR（ヘテロ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。RRは55.2%でがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。231位：P（－）はP（ヘテロ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。Q（ヘテロ）はQ（ホモ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。

10 DRB1*遺伝子治療効果他癌分析（図59～61）

－1位：AAが100%でがん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。9位：W（ヘテロ）又はW（－）がW（ホモ）に対して、がん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。KWが88.9%でがん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。11位：P（ヘテロ）又はP（－）がP（ホモ）に対して、がん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。13位：R（ヘテロ）又はR（－）がR（ホモ）に対して、がん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。S（ヘテロ）又はS（－）がS（ホモ）に対して、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で有意に治療効果が良い。S（ヘテロ）がS（－）又はS（ホモ）に対して、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。FRは90%でがん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。FRは72%でがん部位切除後抗癌化学療法（化学）で有意に治療効果が良い。FSは100%でがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。26位：F（－）又はF（ヘテロ）がF（ホモ）に対して、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）

- で有意に治療効果が良い。28位：EEは100%でがん部位切除後抗癌化学療法（化学）で有意に治療効果が良い。32位：Y（+）はY（-）に対して、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）又はがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。H（-）はH（+）に対して、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で有意に治療効果が良い。
- 5 H（-）又はH（ヘテロ）はH（ホモ）に対して、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で有意に治療効果が良い。Y（ヘテロ）Y（ホモ）はY（-）に対して、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）又はがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。HYは55.6%
- 10 でがん部位切除後抗癌化学療法（化学）で有意に治療効果が良い。HYは55.6%でがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。37位：F（-）F（ヘテロ）はF（ホモ）に対して、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）で有意に治療効果が良い。S（ヘテロ）S（-）はS（ホモ）に対して、がん部位切除後無処置（なし）で有意
- 15 に治療効果が良い。YYは81.3%でがん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。FSは100%でがん部位切除後抗癌化学療法（化学）で有意に治療効果が良い。NSは80%でがん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い。以下同様に57位、60位、67位、71位、74位、86位、96位、98位、104位、1
- 20 33位、142位、233位で各部位におけるアミノ酸の多様性が各治療効果〔がん部位切除後無処置（なし）、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）〕との関係と重要な意義を有することを証明した。

癌家族的関係では85位のアミノ酸の多様性が意義をもつ。癌転移との関係では、24位のアミノ酸の多様性が意義をもつ。進行癌の割合との関係では、13位、16位、33位のアミノ酸の多様性が意義をもつ。喫煙と癌の関係では、1位のアミノ酸の多様性が意義をもつ。

5

II. DPB1*遺伝子

(DPB1*遺伝子の各部位のアミノ酸の多様性と予後、治療効果への影響)

DPB1*遺伝子予後全体分析 (図61～62)

10 図から、有意に治療効果が良いものは確認できなかった。

DPB1*遺伝子予後胃癌分析 (図61～62)

図から、35位のアミノ酸の多様性に胃癌に対する予後効果に意義が確認される。

15

DPB1*遺伝子予後他癌分析 (図61～62)

図から、8位、9位、11位、69位、76位のアミノ酸の多様性に他癌（胃癌以外）に対する予後効果に意義が確認される。

20 DPB1*遺伝子治療効果全体分析 (図61～62)

図から、55位、69位のアミノ酸の多様性に癌患者全体に対する治療効果に意義が確認される。全てががん部位切除後無処置（なし）で有意に治療効果が良い。

5 DPB1*遺伝子治療効果胃癌分析（図63～64）

図から、9位、35位、36位、55位、69位、76位のアミノ酸の多様性に胃癌に対する治療効果に意義が確認される。各がん部位切除後無処置（なし）、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で治療効果が確認される。

10

DPB1*遺伝子治療効果他癌分析（図63～64）（図65～66）

図から、8位、9位、11位、55位、56位、57位、65位、69位、76位、84位、85位、86位のアミノ酸の多様性に他癌（胃癌以外）に対する治療効果に意義が確認される。全てががん部位切除後無
15 処置（なし）で有意に治療効果が良い。

悪性の割合では、8位、11位、57位、76位、84位、85位、86位、87位のアミノ酸の多様性に意義が確認される。癌転移については、55位のアミノ酸の多様性に意義が確認される。喫煙者と癌の関係では69位のアミノ酸の多様性に意義が確認される。年齢との関係
20 （50歳以下）では55位、69位のアミノ酸の多様性に意義が確認される。

DQB1*遺伝子予後全体分析 (図67~69)

- DQB1*遺伝子予後胃癌分析 (図67~69)

- DQB1* 遺伝子予後他癌分析 (図 67 ~ 69)

- DQB1*遺伝子治療効果全体分析 (図67~69) (図70~72)

- 図から、－２１位、－６位、－５位、－４位、３位、９位、３０位、
20 ５７位、６６位、６７位、８６位、８７位、１３０位のアミノ酸の多様
性に癌全体における治療効果〔がん部位切除後無処置（なし）、がん部

位切除後抗癌化学療法（化学）、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）]の良さとの関係で意義が確認される。

D Q B 1 * 遺伝子治療効果胃癌分析（図 7 0 ～ 7 2）

- 5 図から、－ 2 1 位、－ 6 位、－ 5 位、－ 4 位、9 位、3 0 位、3 8 位、5 7 位、6 6 位、6 7 位、8 6 位、8 7 位、1 9 7 位のアミノ酸の多様性に胃癌における治療効果〔がん部位切除後無処置（なし）、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）]の良さとの関係で意義が確認される。

10

D Q B 1 * 遺伝子治療効果他癌分析（図 7 0 ～ 7 2）

- 図から、－ 5 位、－ 3 位、9 位、3 7 位、3 8 位、6 6 位、6 7 位、7 0 位、7 1 位、8 6 位、8 7 位、1 9 7 位のアミノ酸の多様性に他癌（胃癌以外）における治療効果〔がん部位切除後無処置（なし）、がん
15 部位切除後抗癌化学療法（化学）、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）]の良さとの関係で意義が確認される。

D Q B 1 * 遺伝子その他分析（図 7 3 ～ 7 5）

- 図から、癌家族との関係で、4 5 位、5 3 位、5 5 位、8 4 位、1 4
20 0 位、1 8 2 位、2 2 0 位、2 2 1 位のアミノ酸の多様性に意義が確認される。

【実施例 10】

DQB1*、DRB1*、DPB1*各遺伝子の特定アミノ酸部位の塩基配列の変異と癌治療効果との関係分析

図76～84において、左から、アミノ酸配列部位（例えば－16とは
5 該当遺伝子のプレ領域、4とは4位を意味する）、多様性数（各部位に
おけるアミノ酸の多様性数を意味する。3とは3種類のアミノ酸が存在
する）、（全体：胃癌及びその他を含む対象の全部の癌、胃：胃癌、他
癌：胃癌以外の他の癌）、治療効果（5年生存率）（全症例、胃癌、他
癌）、癌家族（癌履歴家族）、酒（飲酒歴者）、転移（転移癌のある患
10 者）、喫煙（喫煙歴者）を示す。図中の各意味は、例えば、DRB1*
遺伝子の（縦列：－16／横列：全体胃）の部のaGCGaGCG>aGCGaGCUと
はアミノ酸を一文字表記したのが小文字アルファベットのaであり、続
いて該アミノ酸の相応する塩基配列GCGを示す。この意味は、ホモザイ
ゴートがヘテロザイゴートに対して、全体的に有意であることを意味す
15 る。又、DRB1*遺伝子の（縦列：12／横列：胃癌治療効果）の免
疫：kAAAkAAA>kAAGkAAG>kAAAkAAGとはアミノ酸を一文字表記したのが
小文字アルファベットのkであり、続いて該アミノ酸の相応する塩基配
列AAA又はAAGを示す。kAAAkAAA及びkAAGkAAGはホモザイゴート、
kAAAkAAGはヘテロザイゴートである。この意味は、「kAAAkAAA及び
20 kAAGkAAGのホモザイゴートは、kAAAkAAGのヘテロザイゴートに対して、
がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）において有意に治療効果が良い。
さらに、ホモザイゴート間でも、kAAAkAAAはkAAGkAAGに対して、がん
部位切除後抗癌免疫療法（免疫）で有意に治療効果が良い」ことである。
以下同様に、がん部位切除後無処置（なし）、がん部位切除後抗癌化学
25 療法（化学）、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）での各治療法と塩
基配列との関係を示した。データは、前記臨床データ分析から得た。

I. D R B 1 * 遺伝子の各部位のアミノ酸の多様性とその対応する塩基配列による全体、治療効果、その他への影響

D R B 1 * 遺伝子全症例全体分析 (図 7 6 ~ 7 7)

- 5 図から、1 0 4 位のアミノ酸aの塩基配列の多様性に意義が全体において確認される。

D R B 1 * 遺伝子胃癌全体分析 (図 7 6 ~ 7 7)

- 10 図から、- 1 6 位a、2 8 位hc、7 2 位rの塩基配列の多様性に意義が全体において確認される。

D R B 1 * 遺伝子他癌全体分析 (図 7 6 ~ 7 7)

図から、5 7 位d、5 8 位ea、1 8 1 位tmの塩基配列の多様性に意義が全体において確認される。

15

D R B 1 * 遺伝子全症例治療効果分析 (図 7 6 ~ 7 7)

図から、1 2 位k、5 8 位a、7 2 位r、7 8 位y、1 6 6 位rの塩基配列の多様性に意義が治療効果〔がん部位切除後無処置（なし）、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）〕

- 20 において確認される。

DRB1*遺伝子胃癌治療効果分析 (図76～77)

図から、12位k、72位rの塩基配列の多様性に意義が治療効果〔がん部位切除後無処置（なし）、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）、がん部位切除後抗癌免疫療法（免疫）〕において確認される。

5

DRB1*遺伝子他癌治療効果分析 (図76～77)

図から、12位k、34位q、57位da、101位v、166位rの塩基配列の多様性に意義が治療効果〔がん部位切除後無処置（なし）、がん部位切除後抗癌化学療法（化学）〕において確認される。

10

DRB1*遺伝子その他分析 (図78～79)

図から、癌家族歴で72位r、飲酒で28位e、癌転移で95位vにおいて、塩基配列の多様性に意義が確認される。

- 15 I I. DQB1*遺伝子の各部位のアミノ酸の多様性とその対応する塩基配列による全体、治療効果、その他への影響

DQB1*遺伝子全症例全体分析&DQB1*遺伝子胃癌全体分析 (図80～81)

- 20 図から、塩基配列の多様性に意義は確認されない。

D Q B 1 * 遺伝子他癌全体分析 (図 8 0 ~ 8 1)

図から、2 1 位 t、3 8 位 a、6 2 位 n、7 7 位 t、7 8 位 v の塩基配列の多様性に意義が全体において確認される。

5 D Q B 1 * 遺伝子全症例治療効果分析 (図 8 0 ~ 8 1)

図から、2 7 位 v の塩基配列の多様性に意義が治療効果〔がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫)〕において確認される。

D Q B 1 * 遺伝子胃癌治療効果分析 (図 8 0 ~ 8 1)

- 10 図から、- 2 3 位、- 1 5 位の塩基配列の多様性に意義が治療効果〔がん部位切除後無処置 (なし)〕において確認される。

D Q B 1 * 遺伝子他癌治療効果分析 (図 8 2 ~ 8 3)

- 15 図から、1 9 位 n、2 1 位 t、3 8 位 a、7 2 位 r、7 7 位 r、1 4 0 位 a の塩基配列の多様性に意義が治療効果〔がん部位切除後無処置 (なし)、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学)、がん部位切除後抗癌免疫療法 (免疫)〕において確認される。

D Q B 1 * 遺伝子その他分析 (図 8 2 ~ 8 3)

- 20 図から、飲酒との関係で 1 4 0 位 t、2 1 0 位 l、癌転移との関係で 9 1 位 l、1 3 5 位 d、1 4 7 位 l、1 6 9 位 d、2 1 3 位 l、2 1 5 位 l、喫

煙との関係で19位n、72位rの塩基配列の多様性に意義が確認される。

III. DPB1*遺伝子の各部位のアミノ酸の多様性とその対応する塩基配列による全体、治療効果、その他への影響

5 いずれにおいても格別の変異の意義は確認できなかった(図84)。

【実施例11】

各遺伝子のアミノ酸と各治療との関係

図85～99は、各遺伝子のアミノ酸部位と該当アミノ酸及びがん部位切除後の各治療法〔無処置(なし)、抗癌化学療法(化学)、抗癌免疫療法(免疫)〕との関係(適合性)を示す。基礎データは、前記臨床データ分析から得た。図は左から部位、多様性アミノ酸、各治療法と適合アミノ酸を示す。例えば、DP遺伝子では、-29位のアミノ酸はM(一文字表記)でいずれの治療法でもMが最適である。8位では多様性としてLVがあり、各治療法ともLでもVでも同じ効果であると認識された部位、アミノ酸である。

I. DPB1*遺伝子の最適アミノ酸(図85～89)

多様性は、8、9、11、35、36、55、56、57、65、69、76、84、85、86、87、96、170、178であり、特に、重要な部位は36、55、57、65、69、76、84、85、87、178が各治療法〔がん部位切除後無処置(なし)、がん部位切除後抗癌化学療法(化学)、がん部位切除後抗癌免疫療法(免疫)〕と

の関係で意義がある。

I I . D Q B 1 * 遺伝子の最適アミノ酸 (図 9 0 ~ 9 4)

多様性は、- 2 7、- 2 1、- 1 8、- 1 0、- 9、- 6、- 5、-
5 4、3、9、1 3、1 4、2 3、2 6、2 8、3 0、3 7、3 8、4 5、
4 6、4 7、5 2、5 3、5 5、5 6、5 7、6 6、6 7、7 0、7 1、
7 4、7 5、7 7、8 4、8 5、8 6、8 7、8 9、9 0、1 1 6、1
2 5、1 2 6、1 3 0、1 4 0、1 6 7、1 8 2、1 8 5、1 9 7、2
0 3、2 2 0、2 2 1、2 2 4 であり、特に、重要な部位は- 2 1、-
10 6、- 5、- 4、3、9、1 3、1 4、2 3、3 0、3 7、4 5、5 3、
5 6、5 7、6 6、6 7、7 1、7 4、7 5、7 7、8 4、8 5、8 6、
8 7、8 9、9 0、1 1 6、1 2 5、1 2 6、1 3 0、1 4 0、1 6 7、
1 8 2、1 8 5、1 9 7、2 2 0、2 2 1、2 2 4 が各治療法 [がん部
15 位切除後無処置 (なし)、がん部位切除後抗癌化学療法 (化学)、がん
部位切除後抗癌免疫療法 (免疫)] との関係で意義がある。

I I I . D R B 1 * 遺伝子の最適アミノ酸 (図 9 5 ~ 9 9)

多様性は、- 2 5、- 2 4、- 1 7、- 1 6、- 1、4、9、1 0、
1 1、1 2、1 3、1 4、1 6、2 5、2 6、2 8、3 0、3 1、3 2、
20 3 3、3 7、3 8、4 0、4 7、5 7、5 8、6 0、6 7、7 0、7 1、
7 3、7 4、7 7、7 8、8 5、8 6、9 6、9 8、1 0 4、1 2 0、
1 3 3、1 4 0、1 4 2、1 4 9、1 6 4、1 6 6、1 8 0、1 8 1、
1 8 9、2 3 1、2 3 3 であり、特に、重要な部位は- 2 5、- 1 7、
- 1 6、- 1、4、9、1 0、1 1、1 3、1 6、2 6、3 1、3 2、

33、37、38、40、57、60、67、70、73、74、78、
 85、86、96、98、104、120、133、140、142、
 149、166、189、231が各治療法〔がん部位切除後無処置（な
 5 療法（免疫）〕との関係で意義がある。

【実施例12】

その他の分析（図100～129）

DPB1*、DRB1*、DQB1*の遺伝子における多様性分析と各
 10 効果（癌転移を抑制、腫瘍の悪性になりにくい）の関係を統計分析した。
 多様性部位のアミノ酸の組合せと各効果との関係を統計分析し、該当部
 位の各効果との関係における意義を確認した。この分析により、各多様
 性部位の変異によって、患者の治療方針が決定でき、あるいは該当アミ
 ノ酸による変化による立体構造の分析で該当治療薬のドラッグデザイ
 15 ンに有効である。たとえば、癌転移を抑制することに特異的なアミノ酸
 が決定できれば、それによる立体構造分析は新薬スクリーニング法とし
 て極めて有用である。無論、遺伝子診断としても極めて大きな意義を提
 供する。なお、図中（ ）はどちらでも同じということで、変異の意義
 が少ないということで、また各シャドウの意味は同等なポジションを示
 20 した。

DPB1*遺伝子の癌転移を抑制する最適アミノ酸（図100～104）

特に重要な部位は、55位が癌転移を抑制する最適アミノ酸の組合せ
 として意義がある。なお、図中8，9，11，35，36，56，57，

65, 69, 76, 84, 85, 86, 87, 96, 170, 178の
()は全て該当するアミノ酸の多様性と転移を抑制する関係が同等と
いう意味である。

5 DQB1*遺伝子の癌転移を抑制する最適アミノ酸(図105~109)

特に重要な部位は、14、77、87、116、125、203、2
24位が癌転移を抑制する最適アミノ酸の組合せとして意義がある。

DRB1*遺伝子の癌転移を抑制する最適アミノ酸(図110~114)

10 特に重要な部位は、-24位が癌転移を抑制する最適アミノ酸の組合
せとして意義がある。

DPB1*遺伝子の腫瘍の悪性になりにくい最適アミノ酸(図115~
119)

15 特に重要な部位は、8、11、57、76、84、85、86、87
位が腫瘍の悪性になりにくい最適アミノ酸の組合せとして意義がある。

DQB1*遺伝子の腫瘍の悪性になりにくい最適アミノ酸(図120~
124)

20 特に重要な部位は、86位が腫瘍の悪性になりにくい最適アミノ酸の
組合せとして意義がある。

DRB1*遺伝子の腫瘍の悪性になりにくい最適アミノ酸および癌が進行しにくい最適アミノ酸（図125～129）

- 悪性になりにくい最適アミノ酸では、特に重要な部位は見出せなかったが、13、16、33、位では癌が進行しにくい最適アミノ酸の組合せとして意義がある。

産業上の利用可能性

- 本発明ではDRB1*、DPB1*、DQB1*遺伝子について、特定部位の多型を分析し、新規癌関連治療薬、癌治療方法、癌診断を提供するための手段を提供した。その多型における特定部位のアミノ酸の組合せと癌治療における効果及び免疫能との関係を明らかにしたから、この遺伝子部位における組合せをマーカーにすれば、癌治療薬感受性（癌治療薬剤に効果を得やすい人）、癌転移性（転移をしやすい人）、癌治療の個性化等の癌治療における極めて有用な手段を提供し、さらにコンピュータグラフィックを利用した3次元構造解析からの新薬開発に有効であり、そのうえその有効性評価に極めて効率化を達成するものである。

【表 1】

DQ遺伝子		治療方法		転移(全体)率(%)		リンパ節転移率(%)		遠隔転移率(%)	
		免疫治療	化学治療	増加	減少	増加	減少	増加	減少
				PS 34.2	PP 26.8	LL 47.8	LM 24.5	LL 36.4	LM 19.2
3(PS)									
14(LM)									
19(NS)									
26(GLY)									
30(HSY)	H homo, HY hetero, Y homo								
38(AV)									
53(LQ)									
57(ADS V)	V hetero								
66(DE)	E homo								
67(IV)	V homo								
77(RT)									
85(LV)	G homo								
86(AEG)	E homo								
87(FLY)	L homo, Y homo								
89(GT)									
90(IT)									
116(LV)									
125(AG S)									
140(AT)									
182(NS)									
185(IT)									
203(IV)									
220(HR)									
221(HQ)									

【表 2】

DR遺伝子		治療方法		転移(全体)率(%)		リンパ節転移率(%)		遠隔転移率(%)	
	免疫治療	化学治療		増加	減少	増加	減少	増加	減少
14(EK)				EE 30.7	EK 0				
25(QR)				RR 30.7	QR 0				
26(FLY)				YY 45.7	LY 21.6			FY 17.7●	LY 5.6
28(DEH)				HH 47.1	DE 25.3				
30(CGLRY)									
33(HN)	H homo●								
47(FY)	Y/F or Y homo	F homo●							
57(ADSV)	AD hetero●	AA,AS,AV							
67(FIL)	L homo●	I homo●							
71(AEKR)		A homo●							
73(AG)	AG hetero	A homo●							
74(AELQR)	A or E homo●	L homo●							
77(NT)								NT 27.3	TT 13.1
78(VY)	YV hetero	Y homo●		VV 47.1	YY 29.8	VV 41.2	YY 23.3		
86(VG)				GG 31.5	VV 21.5	GV 25.3●	VV 14.4	GG 15.3●	VV 10.3

【表 3】

DP遺伝子		治療方法		転移(全体)率(%)		リンパ節転移率(%)		遠隔転移率(%)	
		免疫治療	化学治療	増加	減少	増加	減少	増加	減少
8(LV)						VV 37.5	LV 22.6		
9(FHY)		FY hetero●	YY homo						
11(GL)						LL 37.5	GL 22.4		
35(FLY)		FL hetero	FF homo●						
36(AV)		A homo	AV hetero●	AV 36.1	AA 10				
55(ADE)				AE 44.8●	AA 10				
56(AE)		A homo	E homo						
57(DE)		E homo	DE hetero						
69(KE)		K homo●	E homo						
76(IMV)		M homo	I homo●						

請 求 の 範 囲

1. HLAのDRB1*遺伝子、DQB1*遺伝子、DPB1*遺伝子の
少なくとも1の遺伝子の相応するアミノ酸配列のアミノ酸多様性部位
5 を確認し、その多様性部位のアミノ酸の組合せとがん部位切除後の抗が
ん治療〔無処置（なし）、抗癌化学療法（化学）、抗癌免疫療法（免疫）、
癌転移、進行癌〕による生存効果（予後、治療効果）分析をなし、その
結果に基づき、治療効果と有意の関係が推定できるアミノ酸配列部位及
びアミノ酸を特定し、その特定されうるアミノ酸配列を選定し立体構造
10 を創作し、その立体構造との相互作用をマーカーにすることを特徴とす
る癌治療に有効に作用する癌関連治療薬のスクリーニング方法。
2. 癌を胃癌とその他の癌で区別して分析する請求項1の方法。
3. 候補化合物の三次元構造との対比によるドラッグデザイン手法によ
る請求項1又は2の方法。
- 15 4. 相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が
癌の転移を阻害又は抑制する機能をもつ請求項1～3の方法。
5. 相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が
癌の免疫学的治療薬である請求項1～3の方法。
6. 相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が
20 癌の化学的治療薬である請求項1～3の方法。
7. 候補化合物と、各アミノ酸の配置・組合せによる三次元構造との相
互作用を可能にする条件で、両者を接触して、該候補化合物による相互
作用を評価し、次に該相互作用によるシグナルを検出することにより、
候補化合物の癌関連治療薬の可能性を決定する請求項1～6の何れか

1に記載の方法。

8. HLAのDRB1*遺伝子、DQB1*遺伝子、DPB1*遺伝子の何れか1におけるコードする多様性部位のアミノ酸をコードする塩基配列の組合せと抗癌治療による効果をも分析する請求項1～7の方法。

- 5 9. HLAのDRB1*遺伝子、DQB1*遺伝子、DPB1*遺伝子の少なくとも1の遺伝子の相応するアミノ酸配列のアミノ酸多様性部位を確認し、その多様性部位のアミノ酸の組合せとがん部位切除後の抗がん治療〔無処置（なし）、抗癌化学療法（化学）、抗癌免疫療法（免疫）、癌転移、進行癌〕による生存効果（予後、治療効果）分析をなし、その
- 10 結果に基づき、治療効果と有意の関係が推定できるアミノ酸配列部位及び該当アミノ酸を特定し、その特定されうる部位及び該当アミノ酸をマーカーにすることを特徴とする癌治療方法の意義の検査方法。

10. HLAのDRB1*遺伝子、DQB1*遺伝子、DPB1*遺伝子の少なくとも1の遺伝子の相応するアミノ酸配列のアミノ酸多様性部
- 15 位を確認し、その多様性部位のアミノ酸をコードする塩基配列の組合せとがん部位切除後の抗がん治療〔無処置（なし）、抗癌化学療法（化学）、抗癌免疫療法（免疫）、癌転移、進行癌〕による生存効果（予後、治療効果）分析をなし、その結果に基づき、治療効果と有意の関係が推定できるアミノ酸配列部位及び該当アミノ酸及び相当する塩基配列を特定
- 20 し、その特定されうる部位及び該当アミノ酸及び相当する塩基配列をマーカーにすることを特徴とする癌治療方法の意義の検査方法。

11. 癌を胃癌とその他の癌で区別して分析する請求項10又は11の方法。

12. HLAのDRB1*遺伝子、DQB1*遺伝子、DPB1*遺伝子

の少なくとも1の遺伝子の相応するアミノ酸配列のアミノ酸多様性部位を確認し、その多様性部位のアミノ酸の組合せとがん部位切除後の抗がん治療〔無処置（なし）、抗癌化学療法（化学）、抗癌免疫療法（免疫）、癌転移、進行癌〕による生存効果（予後、治療効果）〕分析をなし、その結果に基づき、治療効果と有意の関係が推定できるアミノ酸配列部位及び該当アミノ酸を特定し、その特定されうる部位及び該当アミノ酸をマーカーにすることを特徴とする臨床検査試薬。

13. HLAのDRB1*遺伝子、DQB1*遺伝子、DPB1*遺伝子の少なくとも1の遺伝子の相応するアミノ酸配列のアミノ酸多様性部位を確認し、その多様性部位のアミノ酸をコードする塩基配列の組合せとがん部位切除後の抗がん治療〔無処置（なし）、抗癌化学療法（化学）、抗癌免疫療法（免疫）、癌転移、進行癌〕による生存効果（予後、治療効果）分析をなし、その結果に基づき、治療効果と有意の関係が推定できるアミノ酸配列部位及び該当アミノ酸及び相当する塩基配列を特定し、その特定されうる部位及び該当アミノ酸及び相当する塩基配列をマーカーにすることを特徴とする臨床検査試薬。

14. 癌を胃癌とその他の癌で区別して分析する請求項12又は13の方法。

図 1

DQ	57位		67位		
	ヌクレオチド	アミノ酸	ヌクレオチド	アミノ酸	
	DQB1* 0201	GCC	A	ATC	I
	DQB1* 03011	GAC	D	GTC	V
	DQB1* 03012	GAC	D	GTC	V
	DQB1* 0302	GCC	A	GTC	V
	DQB1* 03032	GAC	D	GTC	V
	DQB1* 03033	GAC	D	GTC	V
	DQB1* 0401	GAC	D	ATC	I
	DQB1* 0402	GAC	D	ATC	I
	DQB1* 0501	GTT	V	GTC	V
	DQB1* 0502	AGC	S	GTC	V
	DQB1* 05031	GAC	D	GTC	V
	DQB1* 05032	GAT	D	GTC	V
	DQB1* 06011	GAC	D	ATC	I
	DQB1* 06012	GAC	D	ATC	I
	DQB1* 06013	GAC	D	ATC	I
	DQB1* 0602	GAT	D	GTC	V
	DQB1* 0603	GAT	D	GTC	V
	DQB1* 06041	GTT	V	GTC	V
	DQB1* 06042	GTT	V	GTC	V
	DQB1* 06051	GTT	V	GTC	V
	DQB1* 06052	GTT	V	GTC	V

☒ 2

DRB1* 0801	AGC	S	TTC	F
DRB1* 08021	GAT	D	TTC	F
DRB1* 08022	GAT	D	TTC	F
DRB1* 0803	AGC	S	ATC	I
DRB1* 08041	GAT	D	TTC	F
DRB1* 08042	GAT	D	TTC	F
DRB1* 08043	GAT	D	TTC	F
DRB1* 09012	GTC	V	TTC	F
DRB1* 10011	GAT	D	CTC	L
DRB1* 10012	GAT	D	CTC	L
DRB1* 111011	GAT	D	TTC	F
DRB1* 111012	GAT	D	TTC	F
DRB1* 111013	GAT	D	TTC	F
DRB1* 11102	GAT	D	ATC	I
DRB1* 11103	GAT	D	TTC	F
DRB1* 111041	GAT	D	TTC	F
DRB1* 111042	GAT	D	TTC	F
DRB1* 1201	GTC	V	ATC	I
DRB1* 12021	GTC	V	TTC	F
DRB1* 12022	GTC	V	TTC	F
DRB1* 1301	GAT	D	ATC	I
DRB1* 13021	GAT	D	ATC	I
DRB1* 13022	GAT	D	ATC	I

☒ 3

DRB1* 1303	AGC	S	ATC	I
DRB1* 1304	AGC	S	ATC	I
DRB1* 1305	GAT	D	TTC	F
DRB1* 14011	GCT	A	CTC	L
DRB1* 14012	GCT	A	CTC	L
DRB1* 1402	GAT	D	CTC	L
DRB1* 1403	GAT	D	CTC	L
DRB1* 1404	GCT	A	CTC	L
DRB1* 1405	GAT	D	CTC	L
DRB1* 1406	GAT	D	CTC	L
DRB1* 1407	GCT	A	CTC	L
DRB1* 1408	GAT	D	CTC	L
DRB1* 15011	GAC	D	TTC	F
DRB1* 15012	GAC	D	TTC	F
DRB1* 15021	GAC	D	ATC	I
DRB1* 15022	GCC	D	ATC	I
DRB1* 15023	GAC	D	ATC	I
DRB1* 16011	GAC	D	TTC	F
DRB1* 16012	GAC	D	TTC	F
DRB1* 16021	GAC	D	CTC	L
DRB1* 16022	GAC	D	CTC	L

図 4

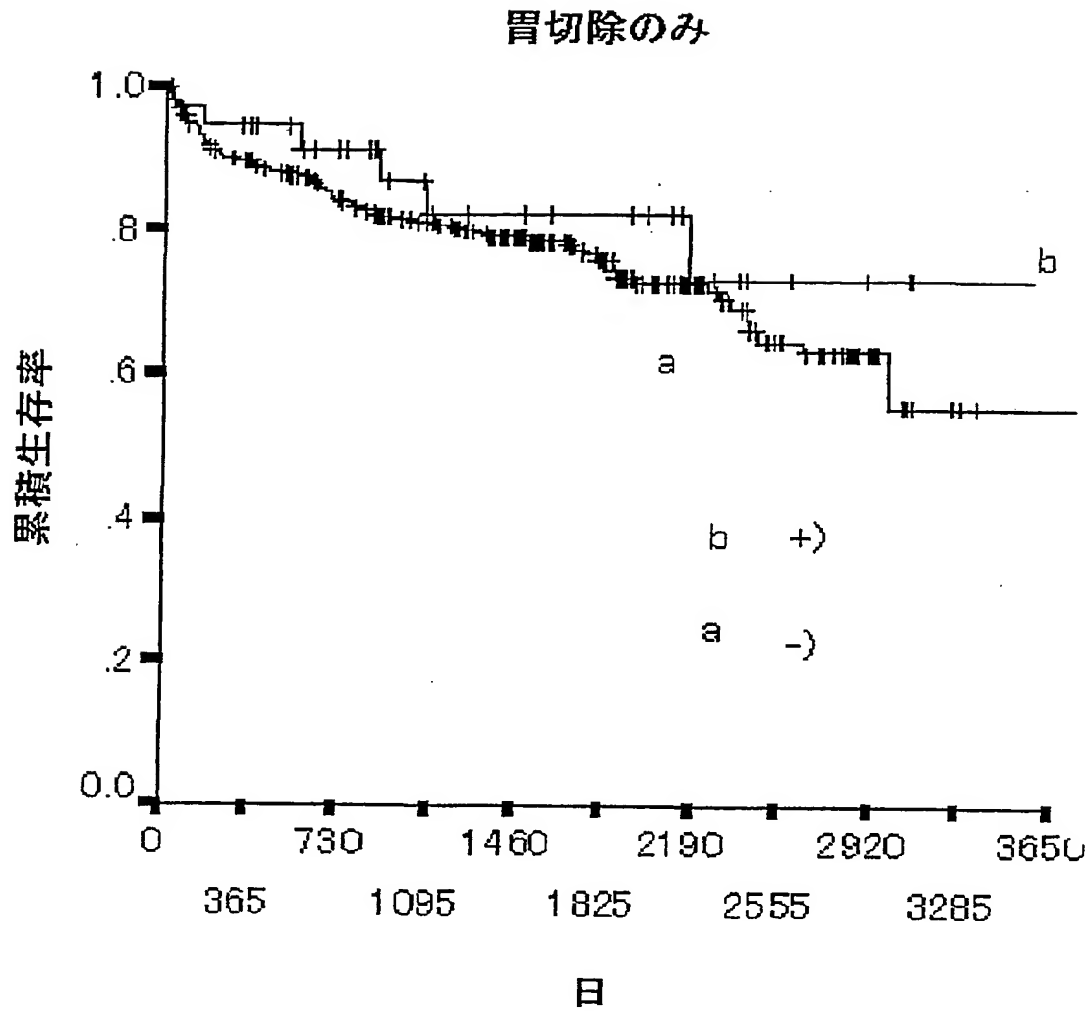


图 5

化 学

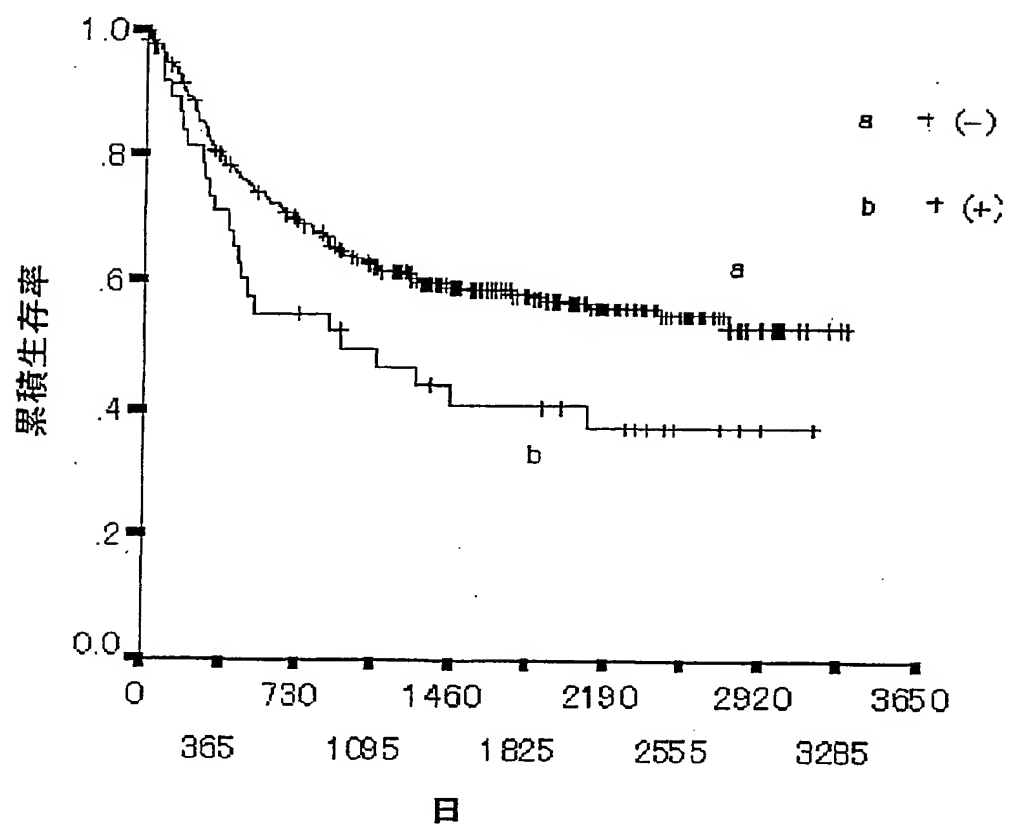


图 6

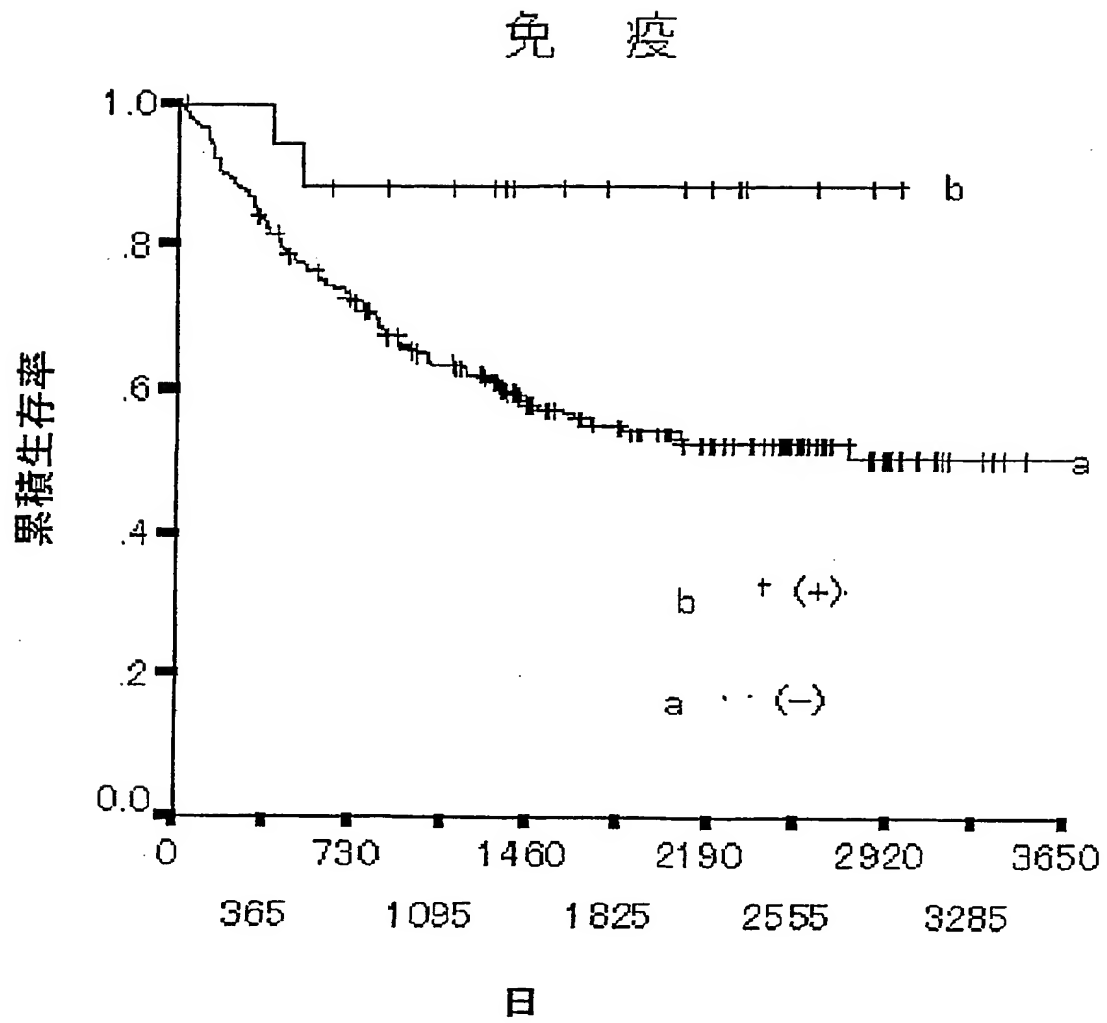


図 7

胃切除のみ

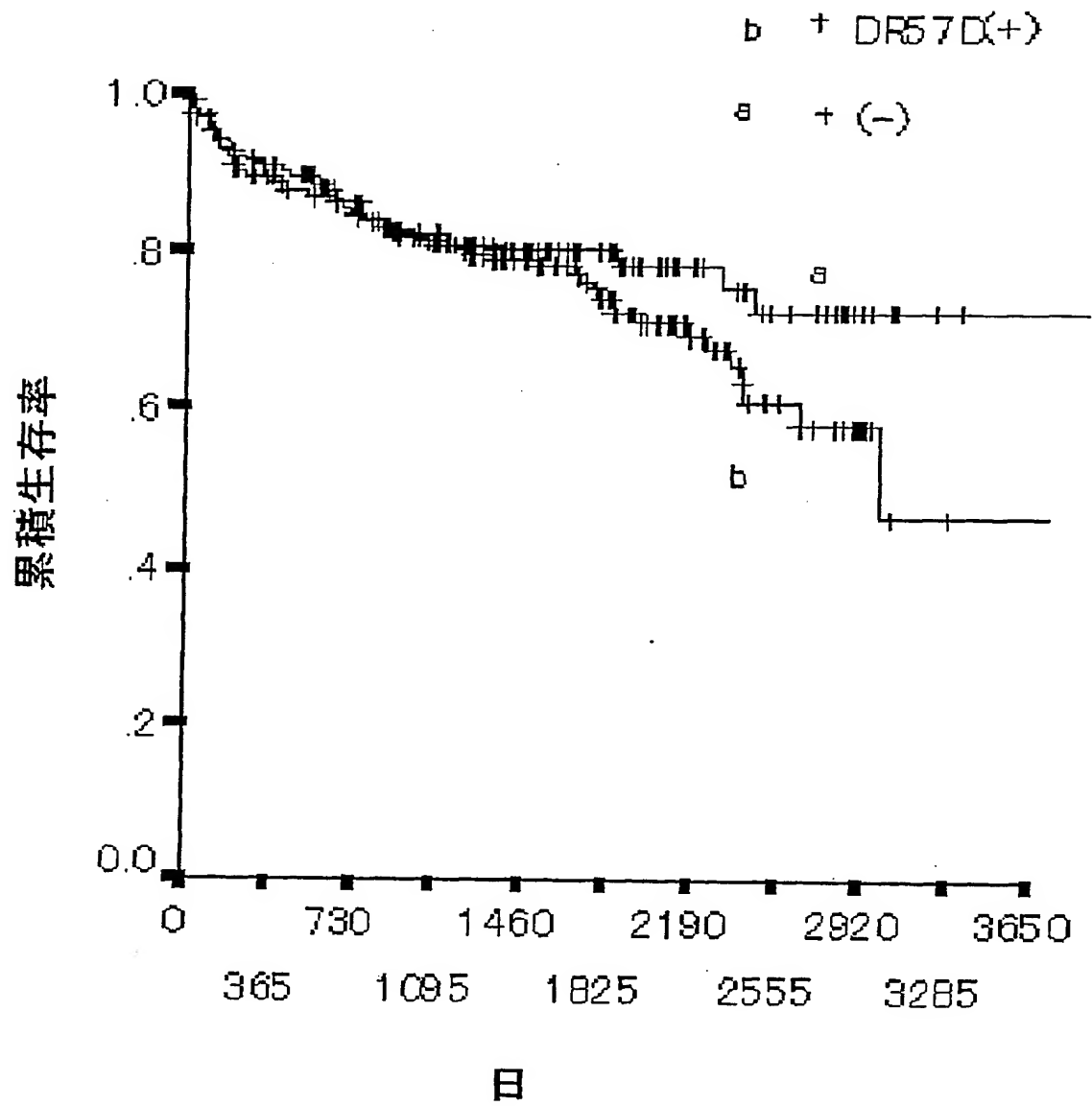


図 8

化 学

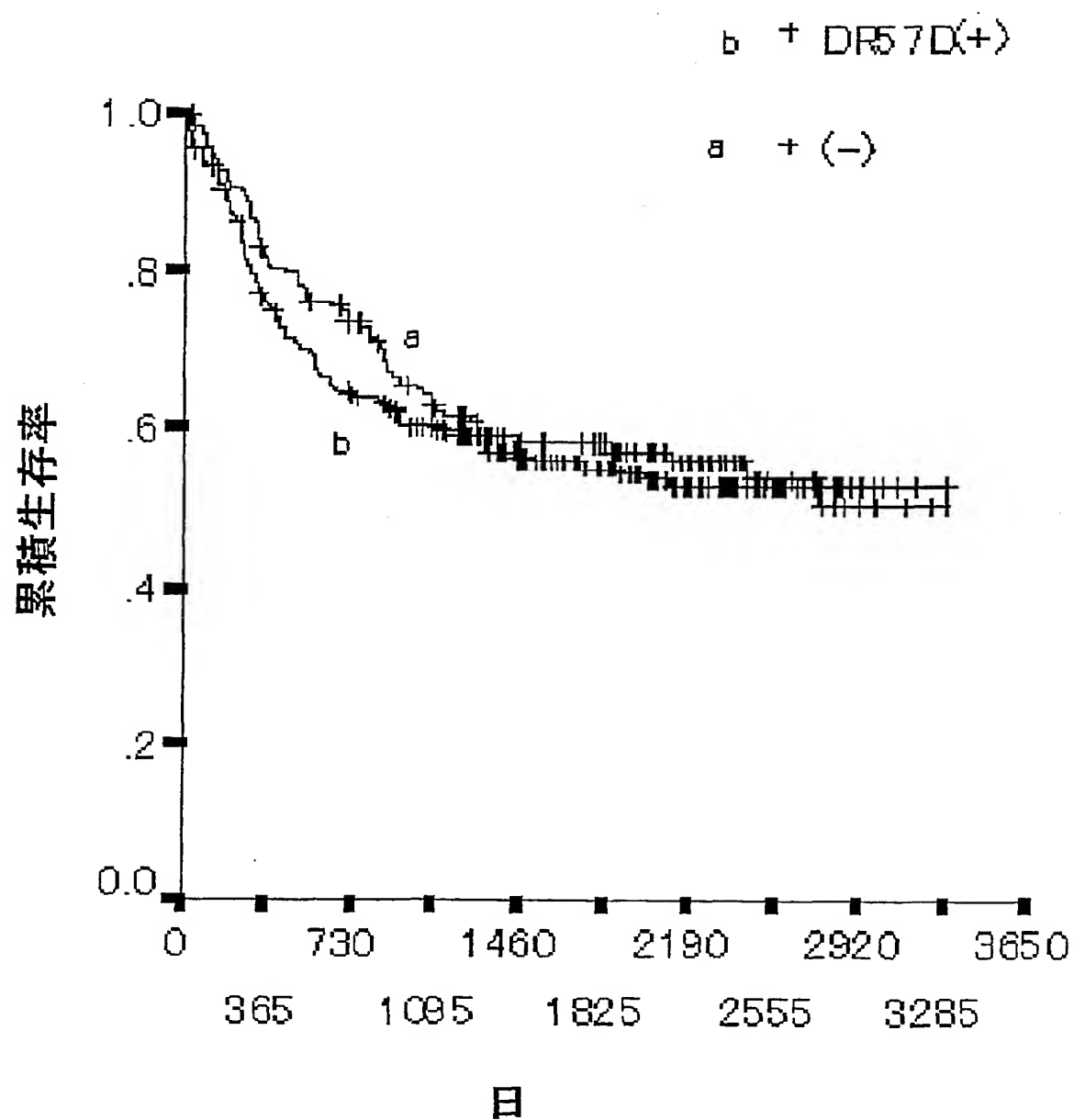


図 9

免 疫

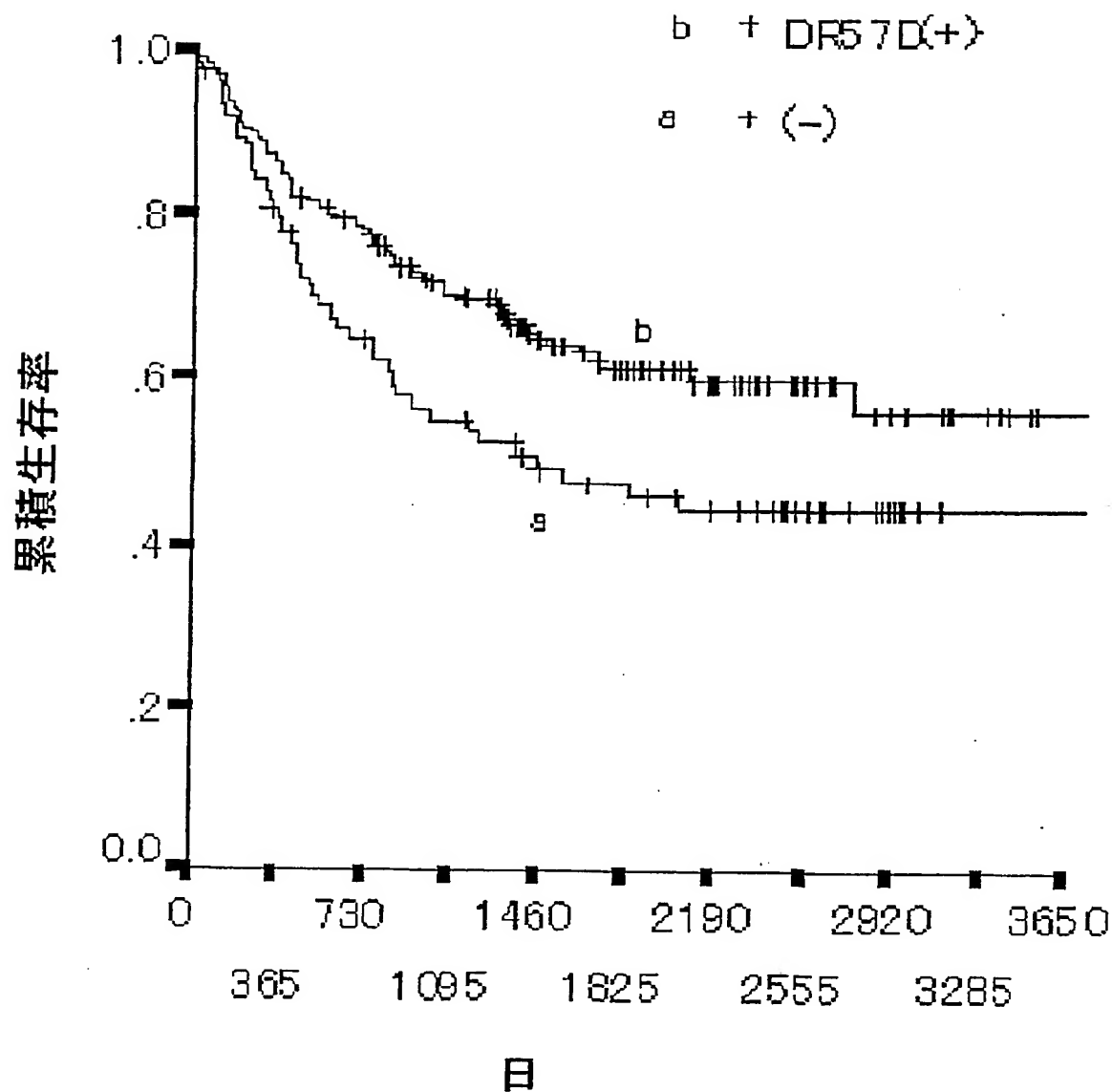


図 10

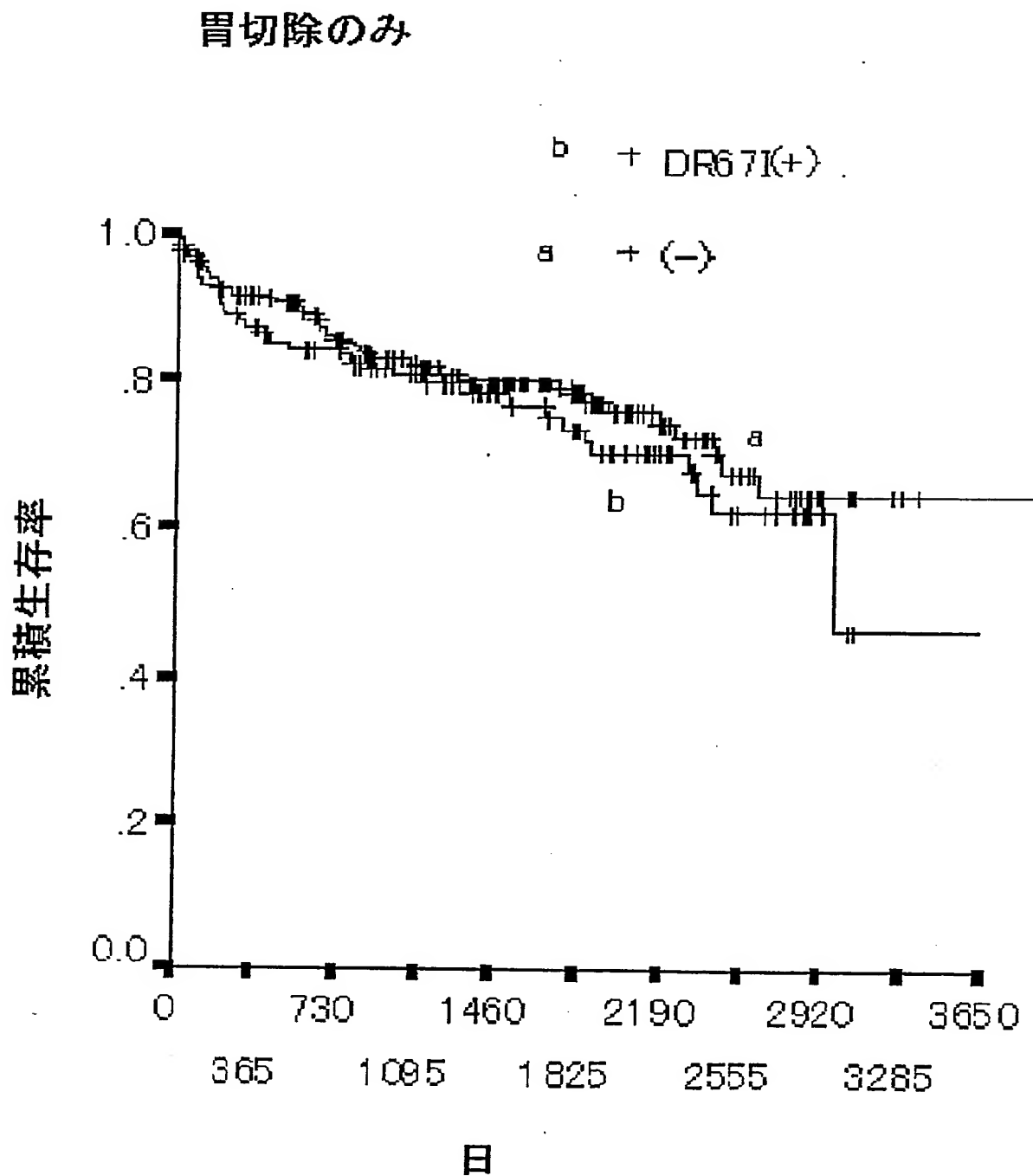


図 11

化 学

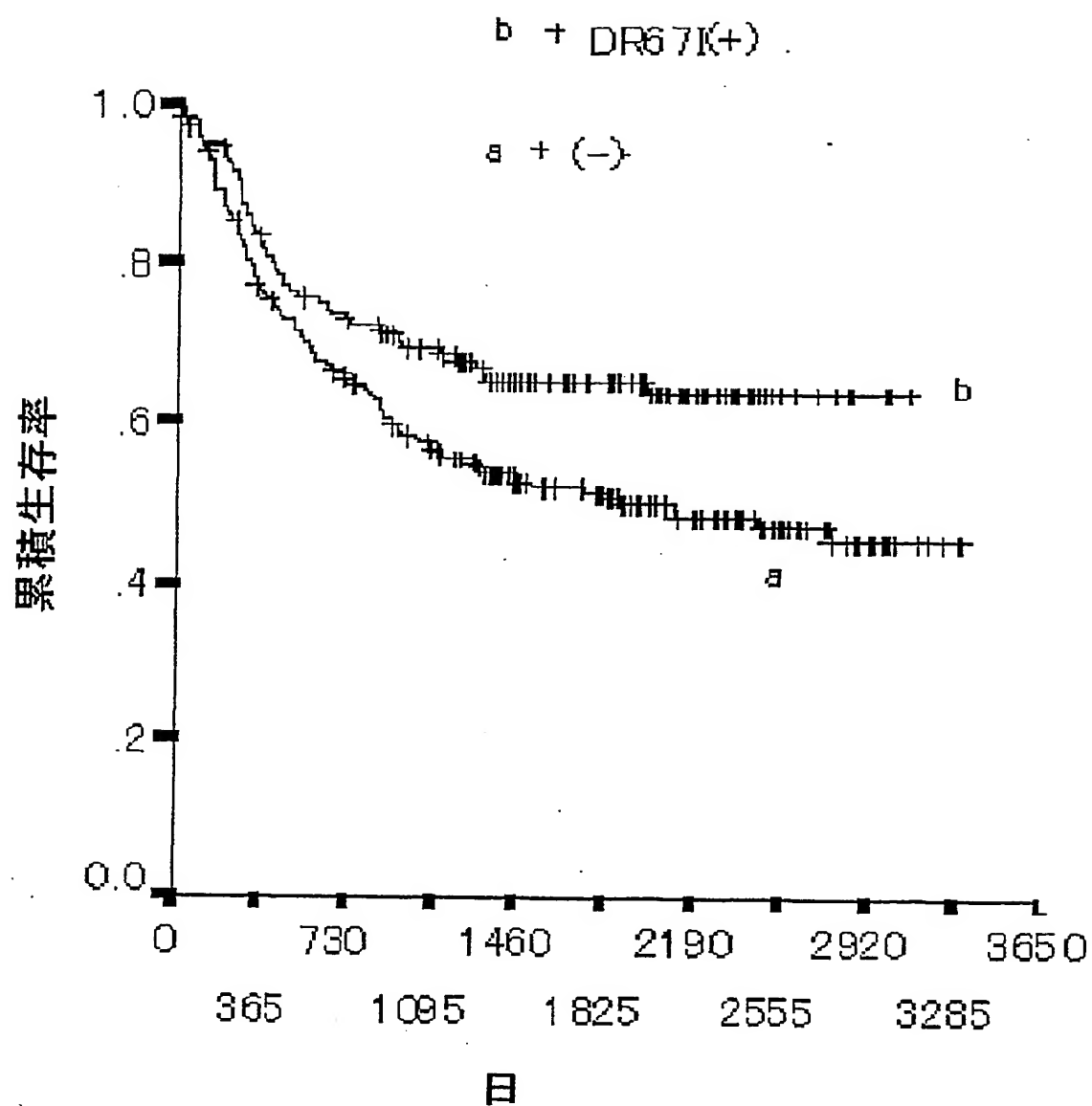


図 12

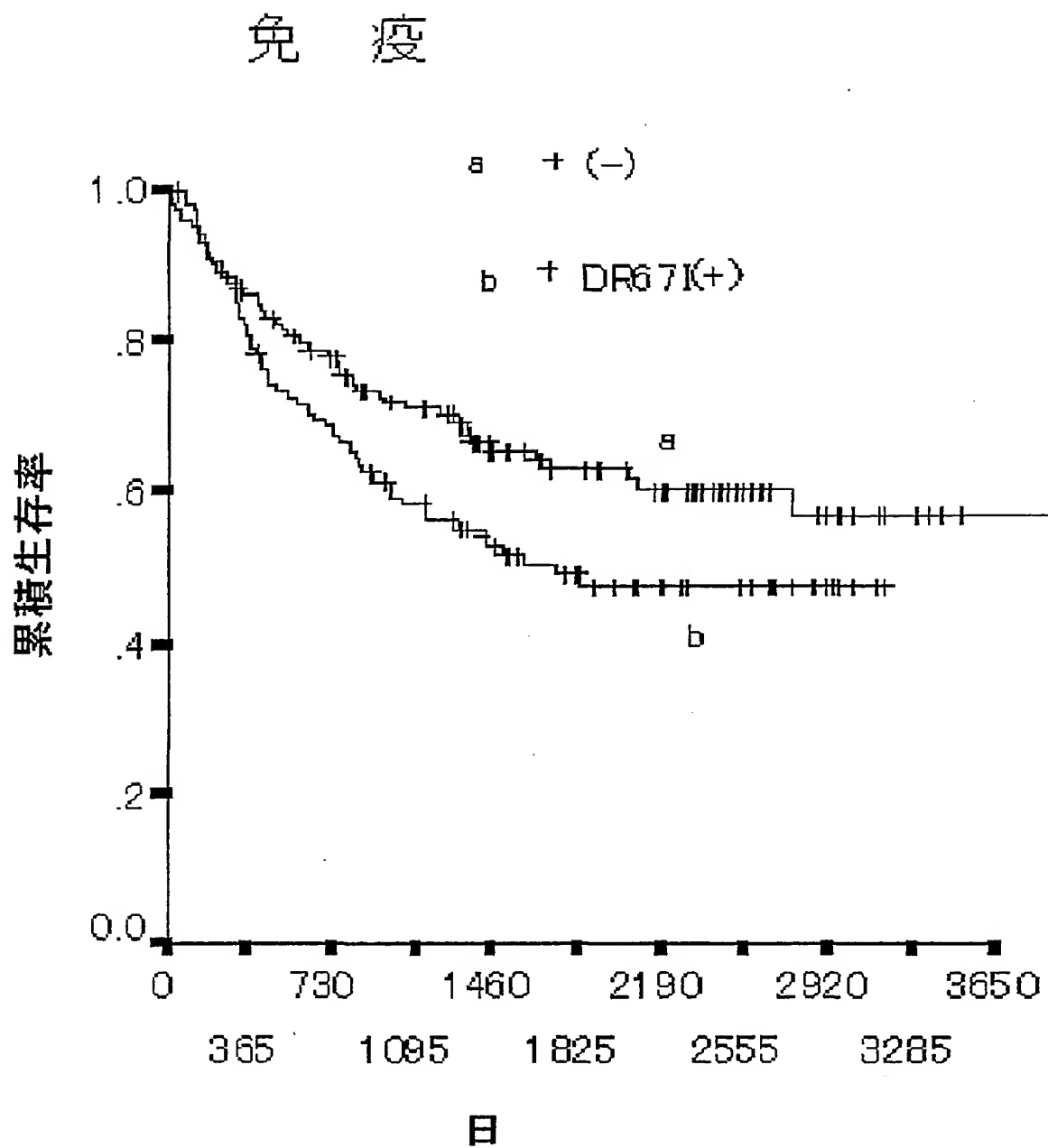


図 13

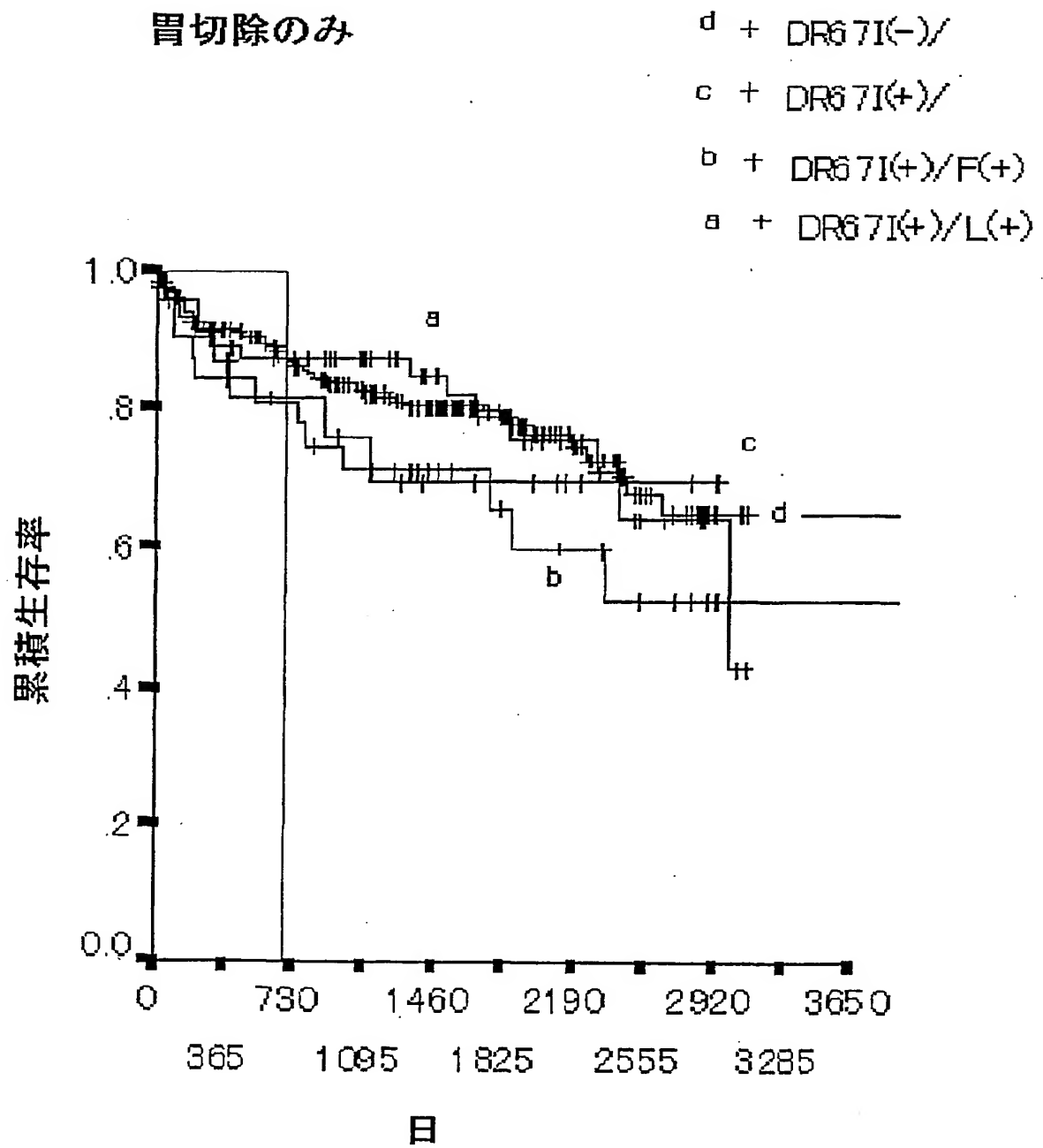


图 14

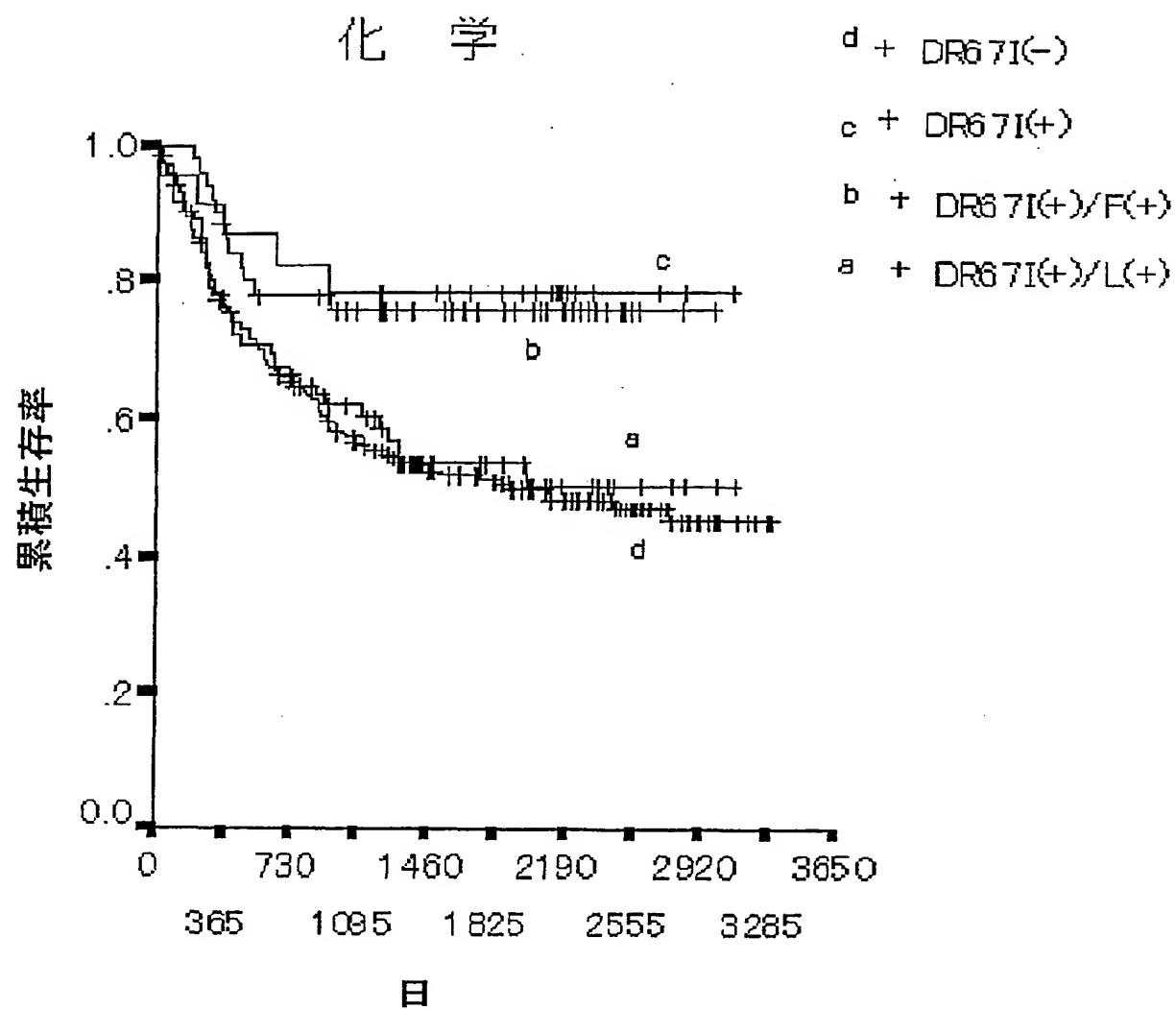


図 15

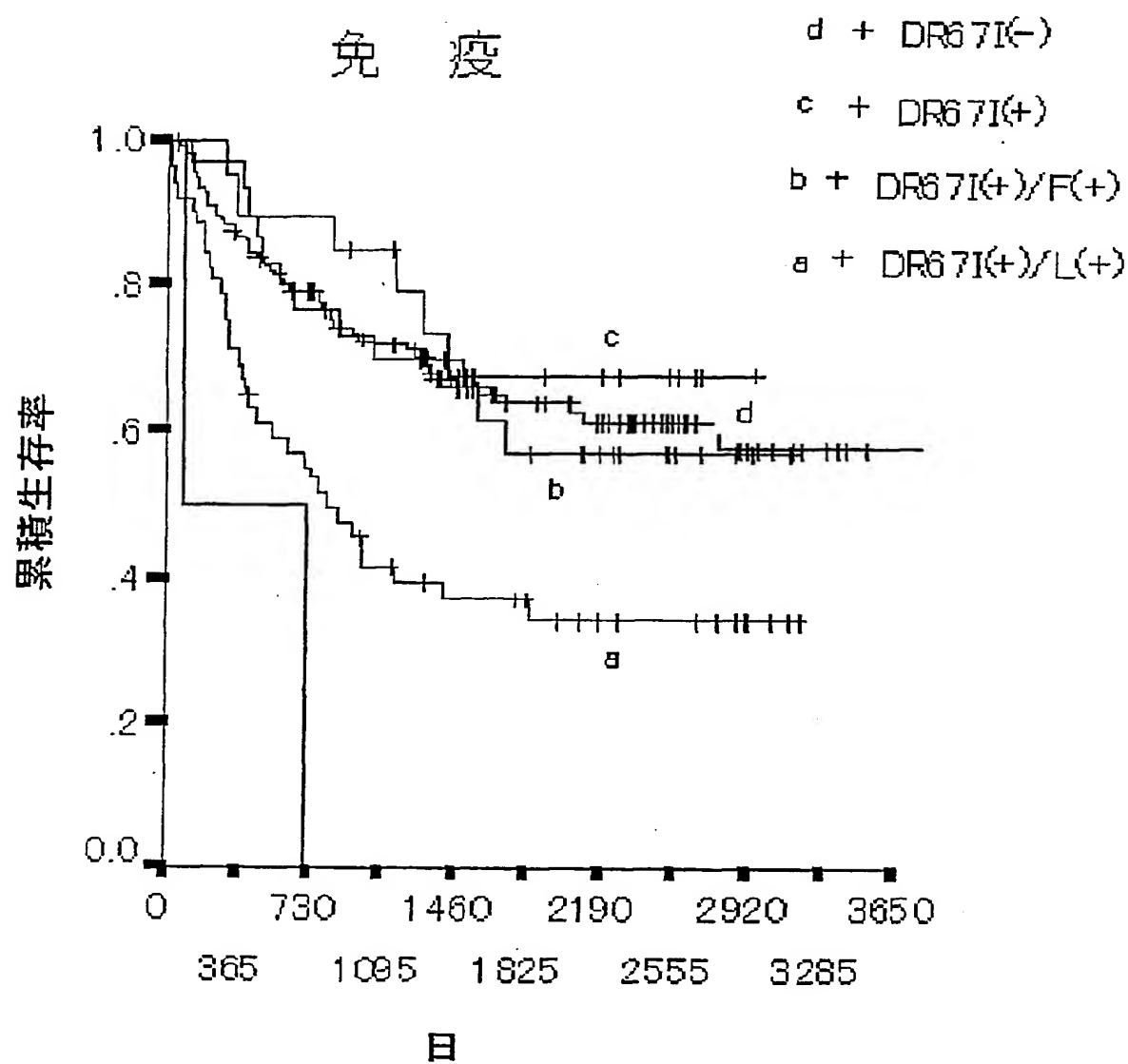


図 16

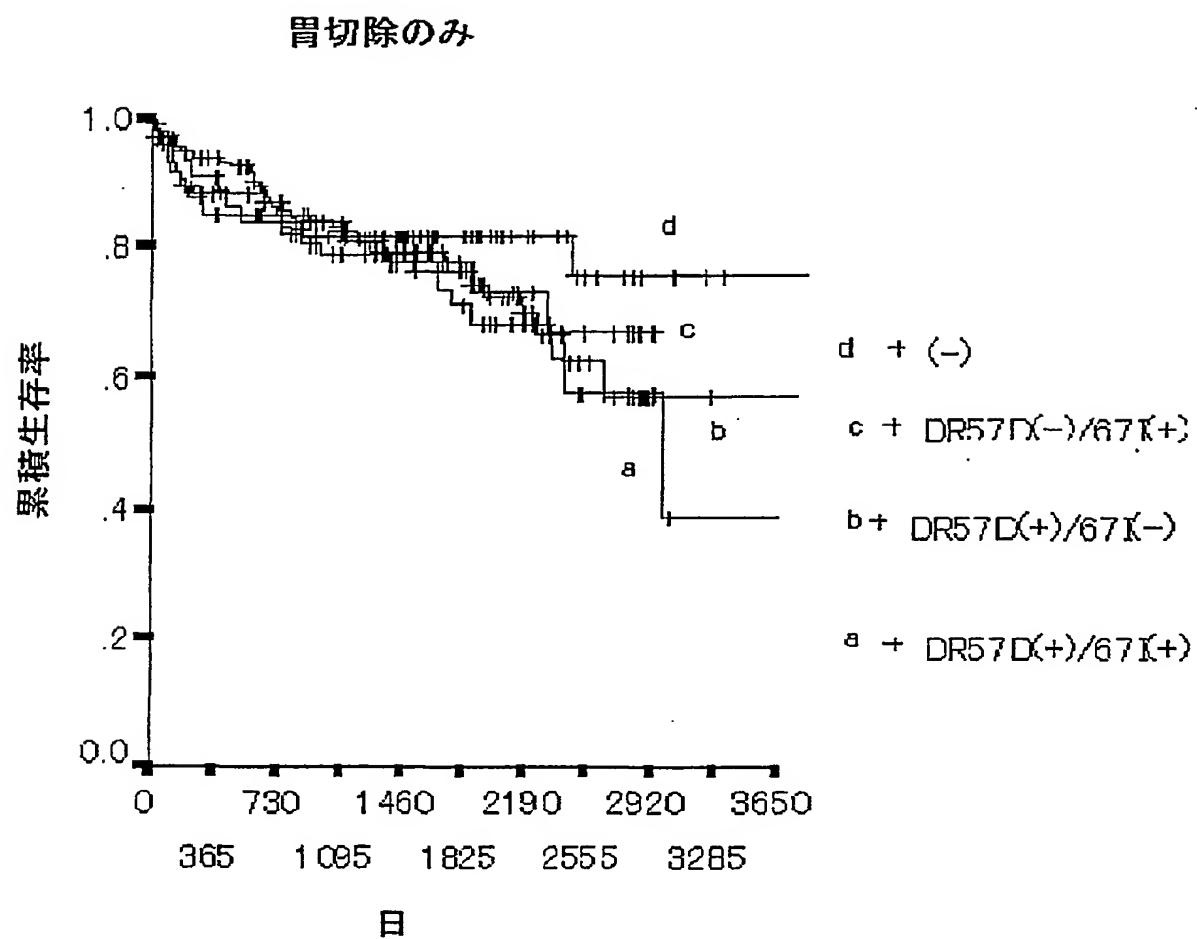


图 17

化 学

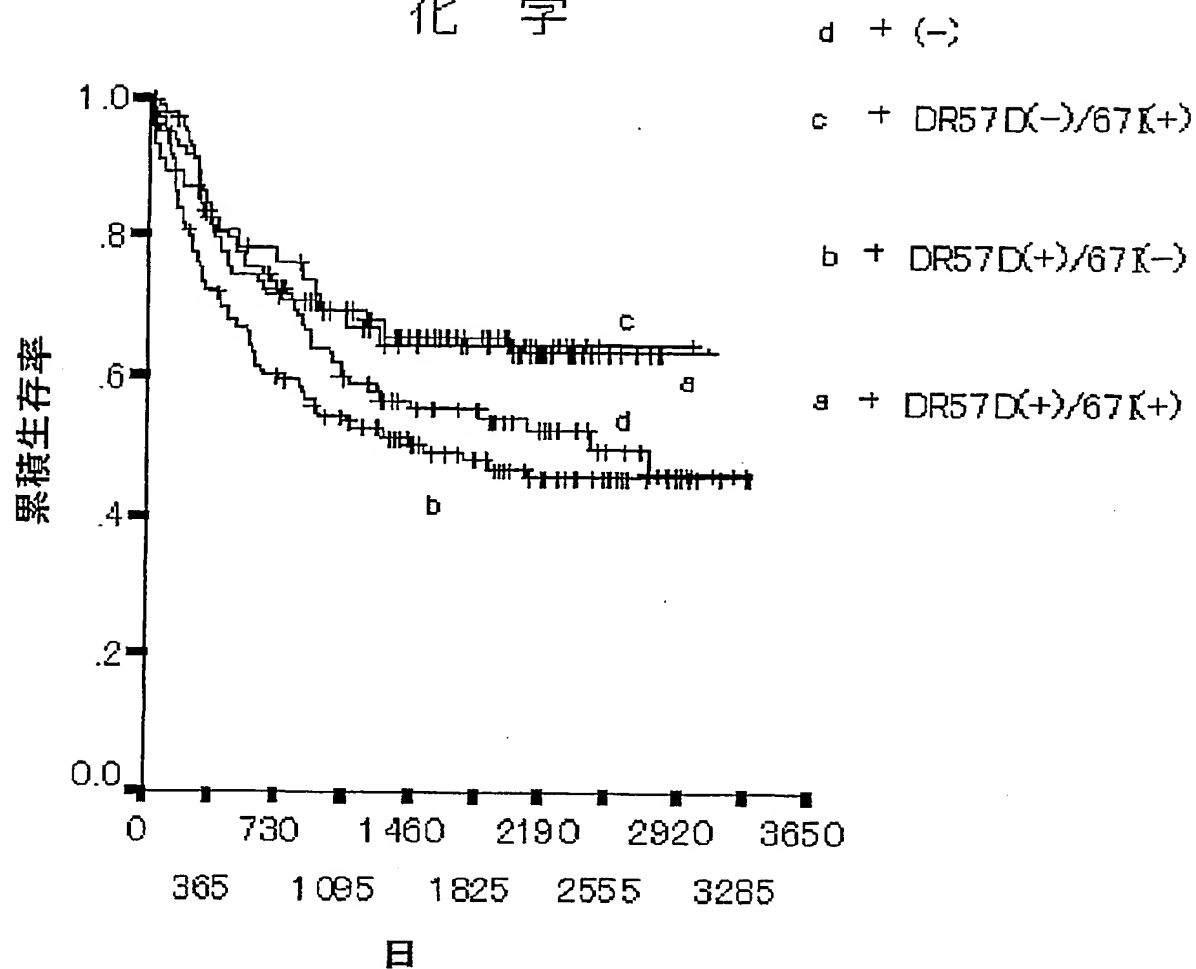
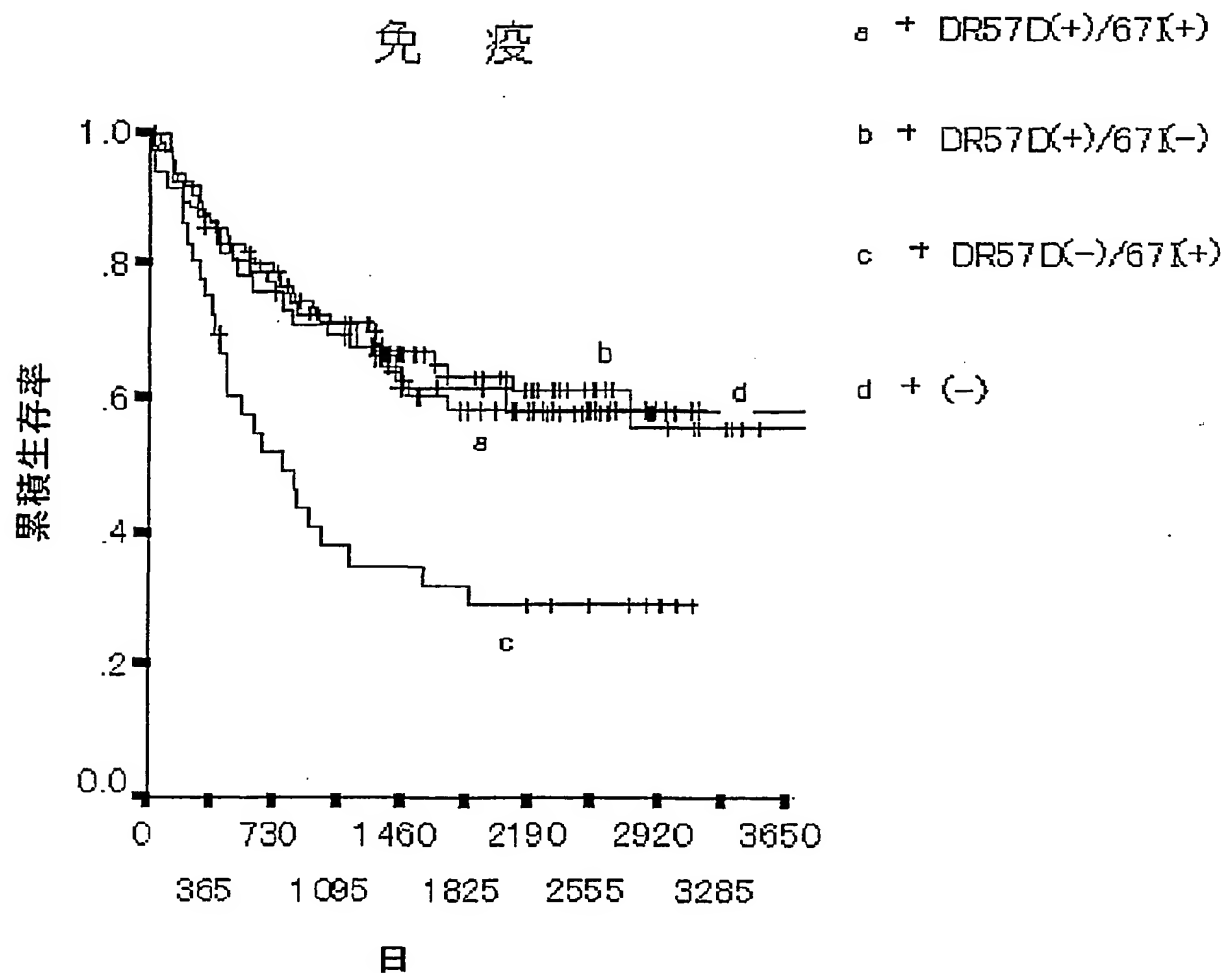


図 18



19/129

図 19

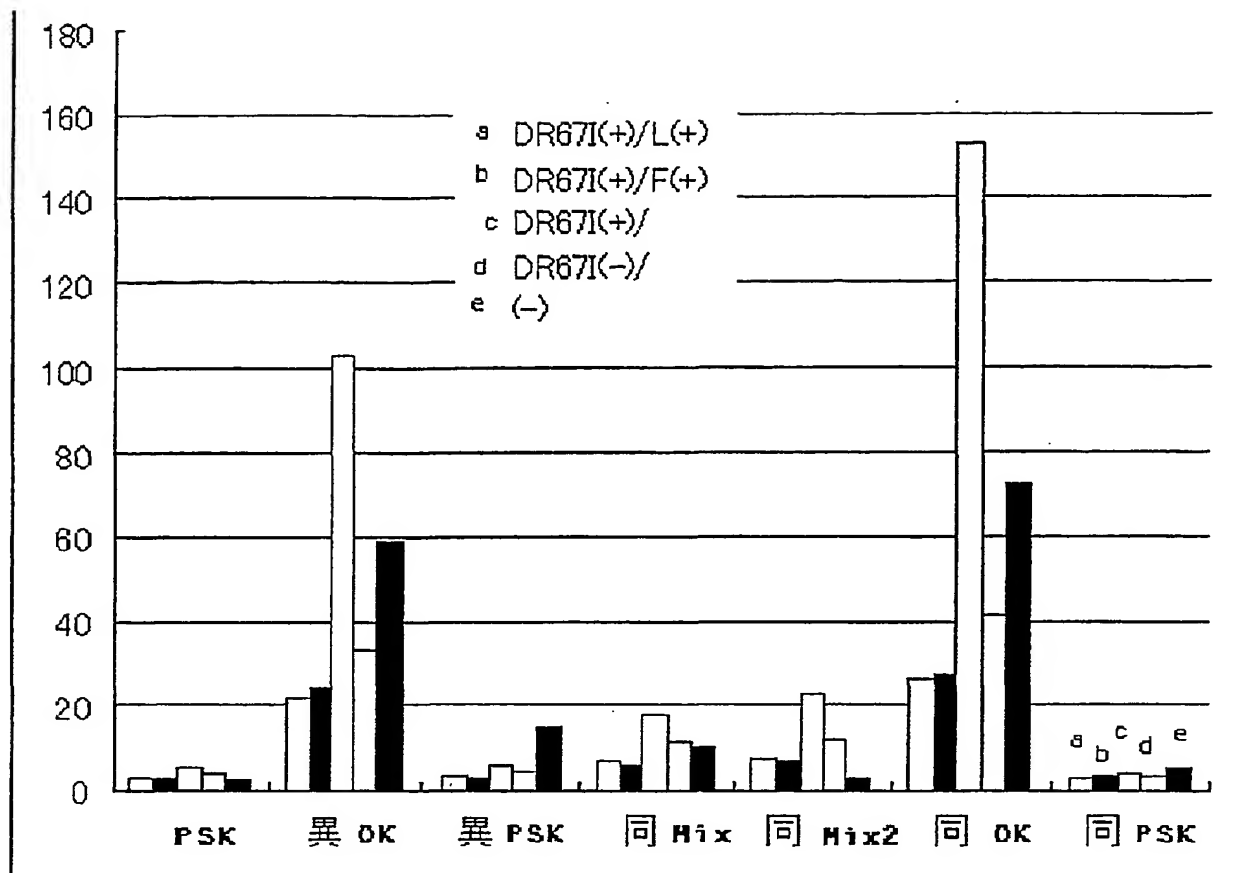


図 21

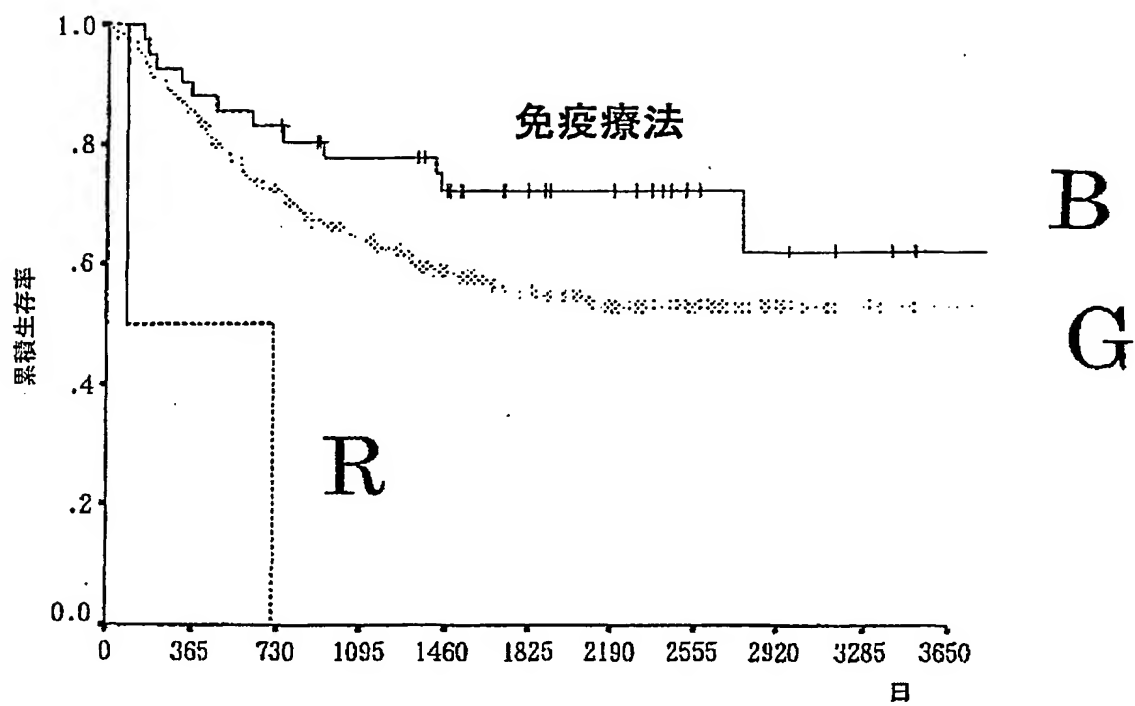


図 22

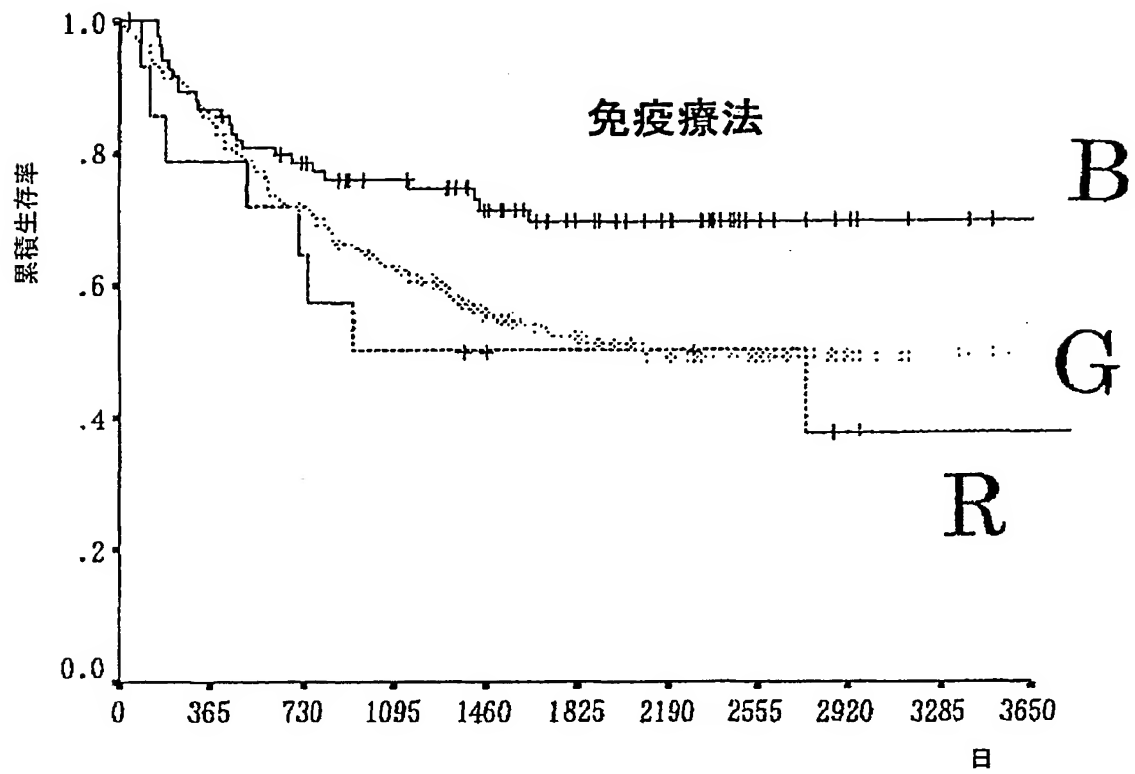
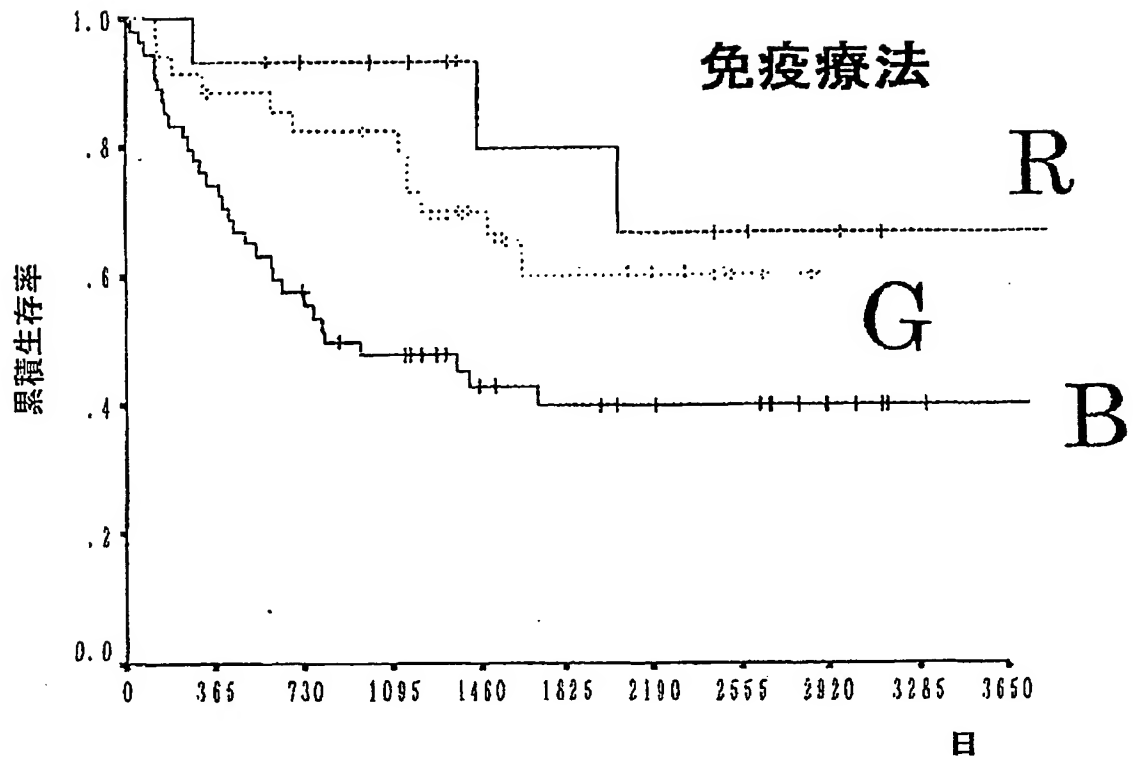


図 23



24/129

図 24

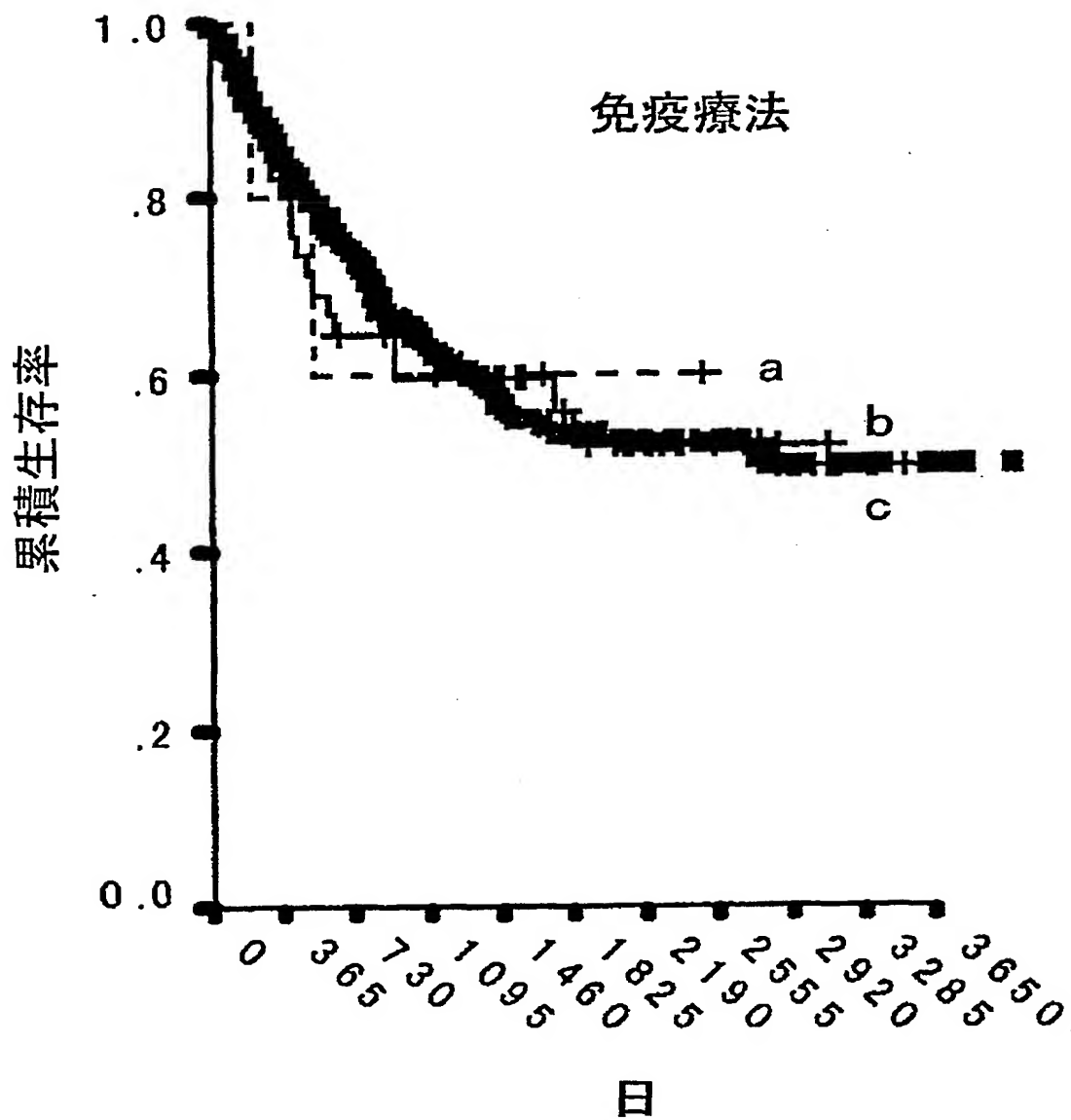


図 25

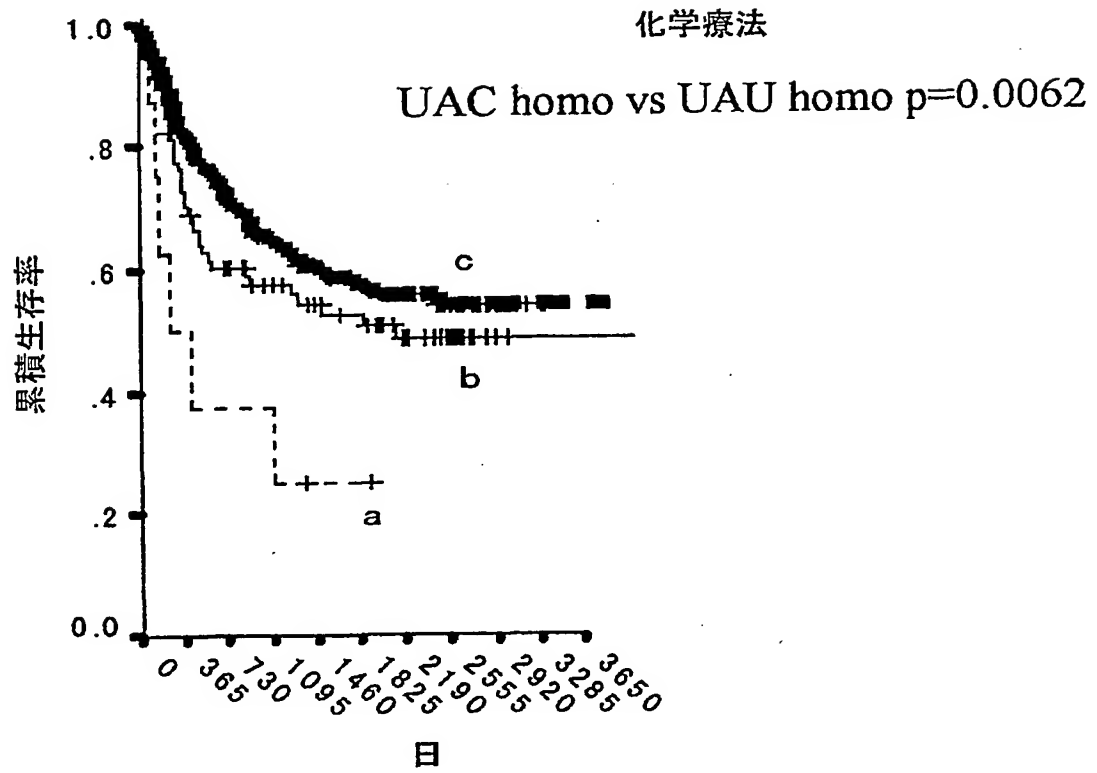


图 26

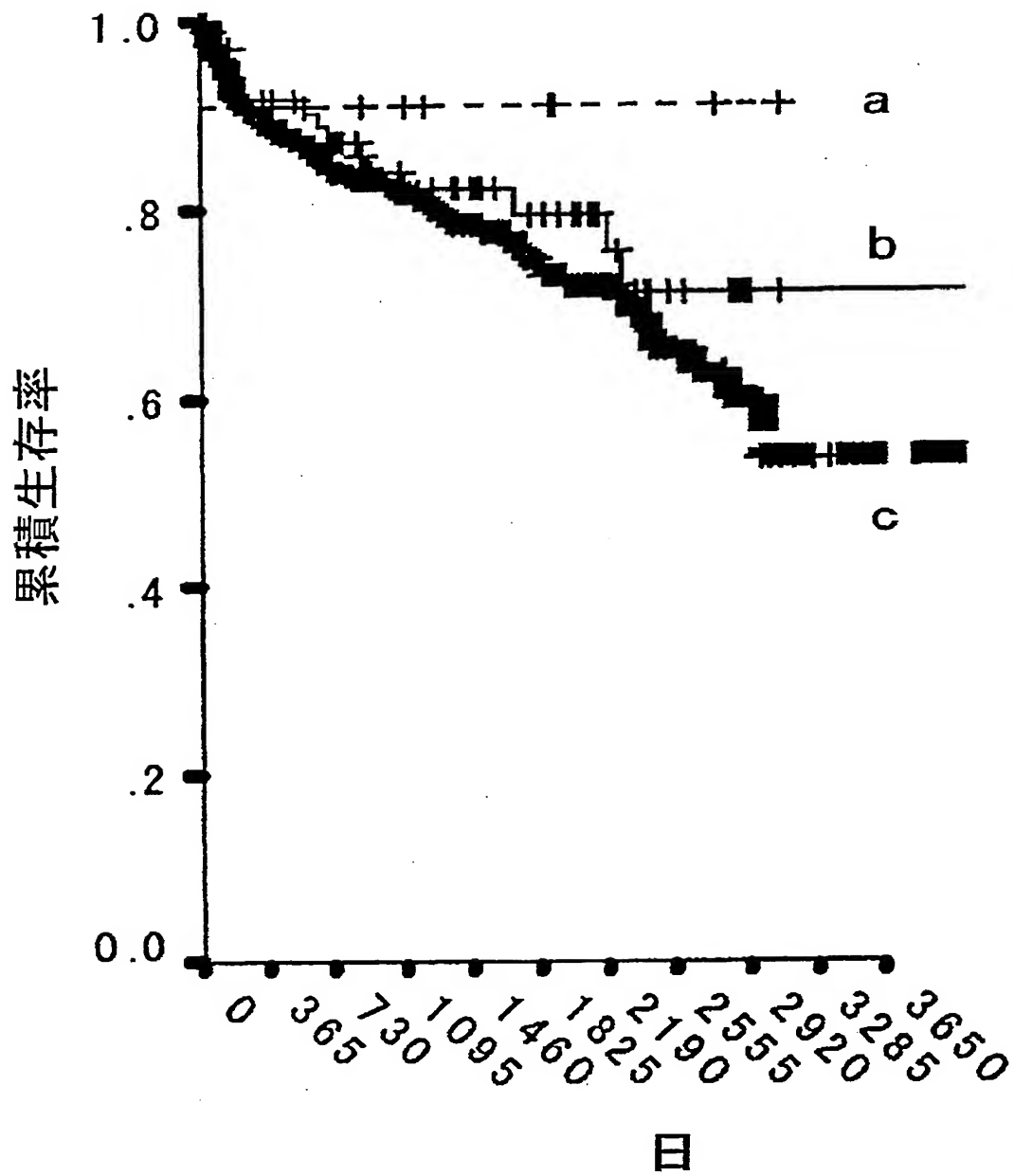


図 27

27/129

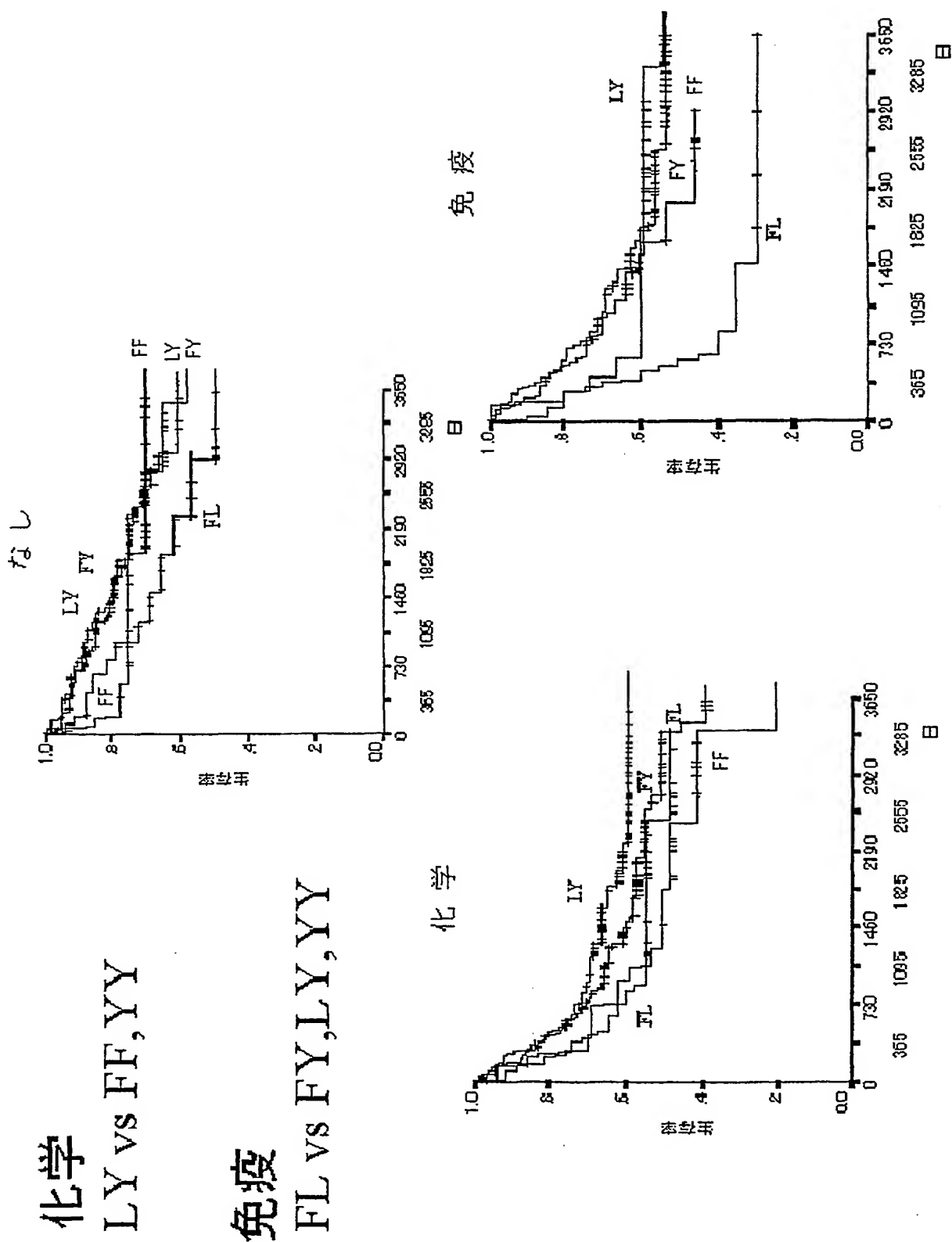


図 28

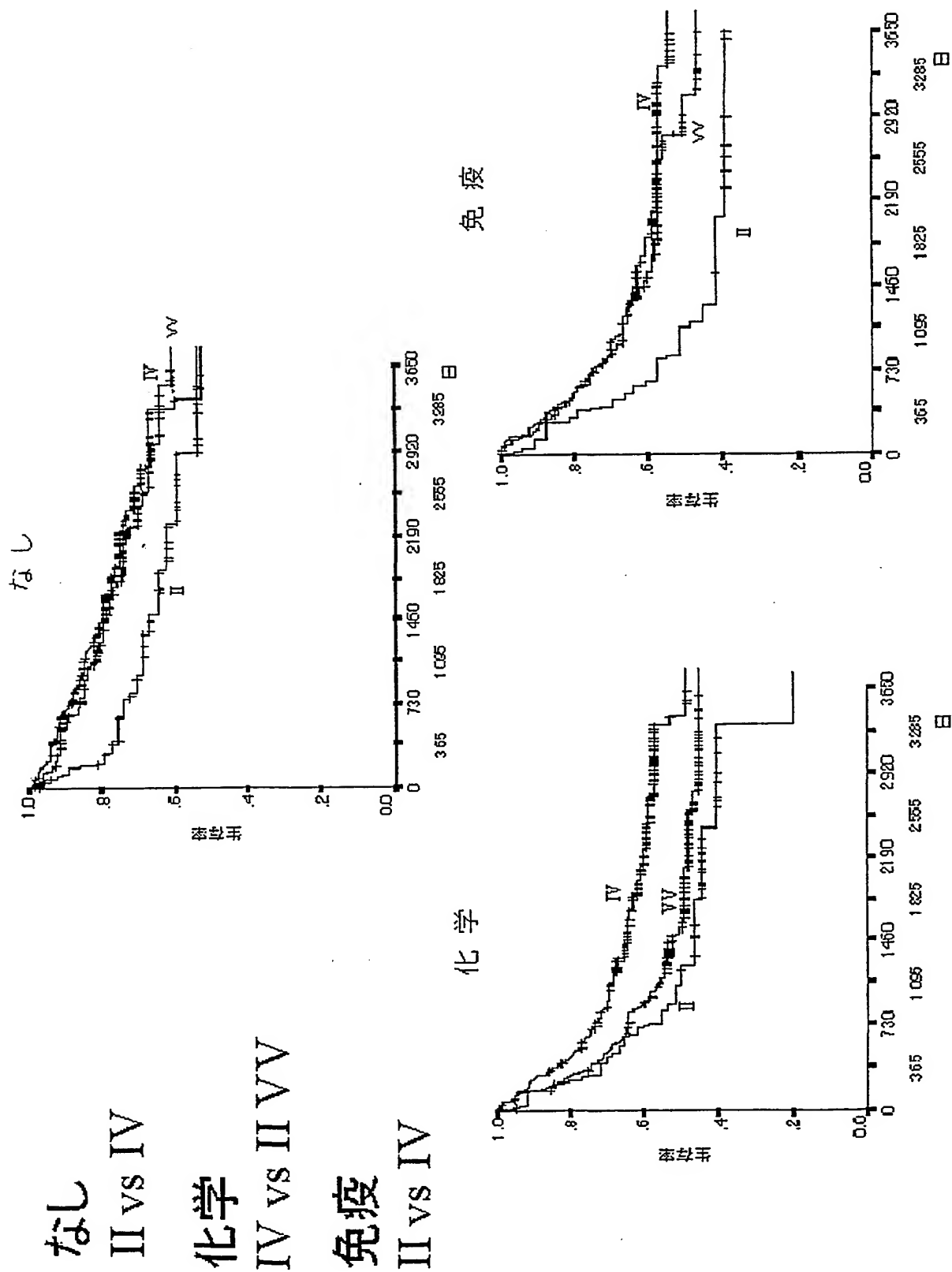


図 29

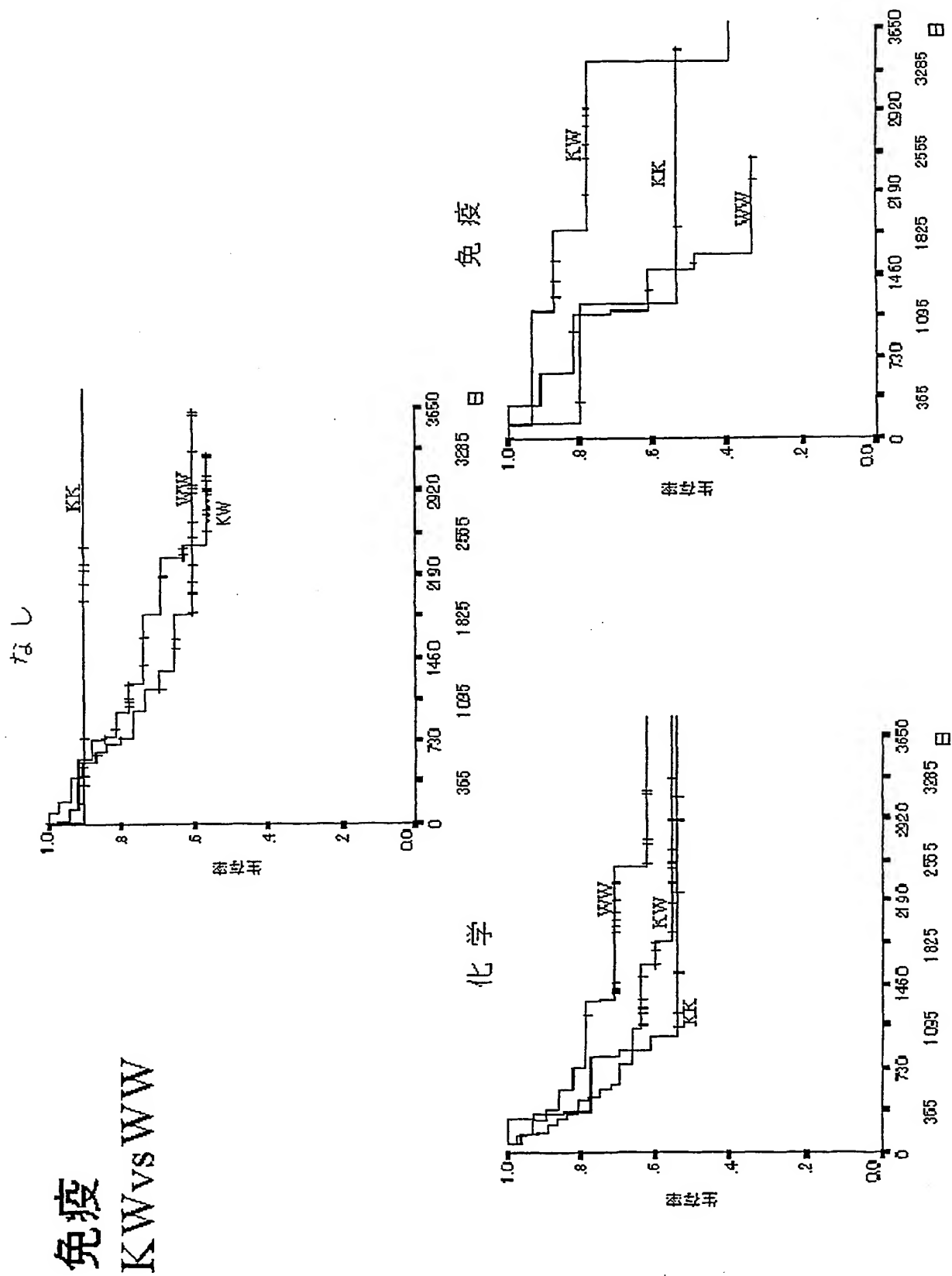


图 30

しほ

LY vs FY

四

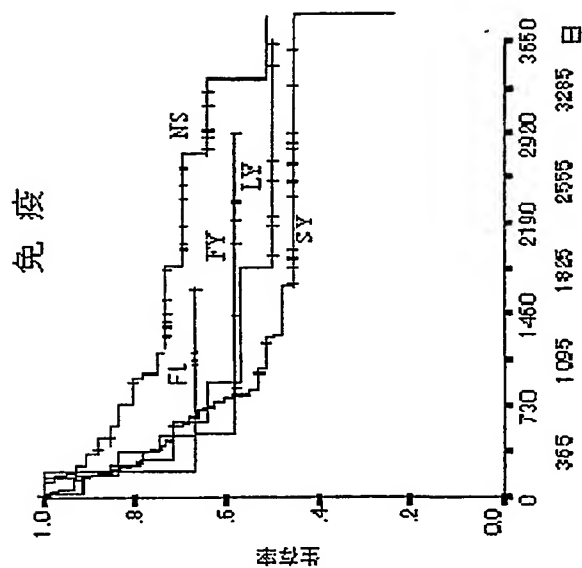
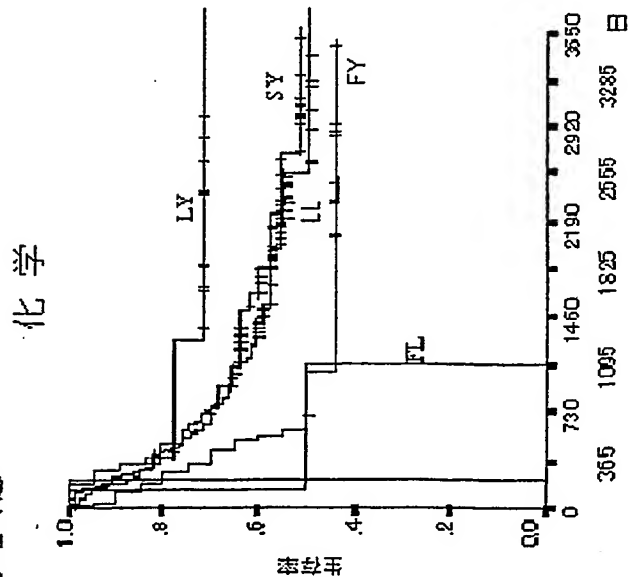
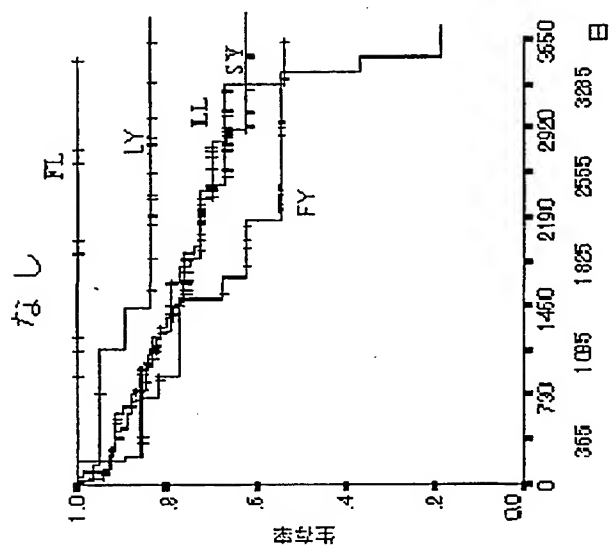
FL vs LY NY SS SY,

FS vs LYSS,

NIN vs SS

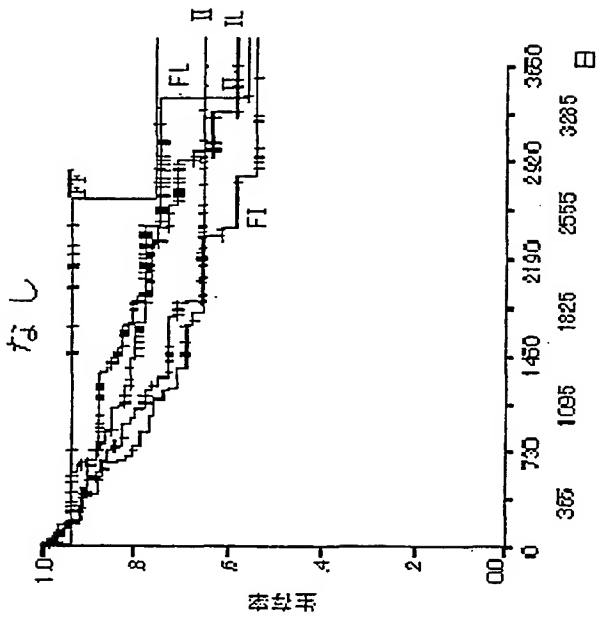
疫免

SY vs NS

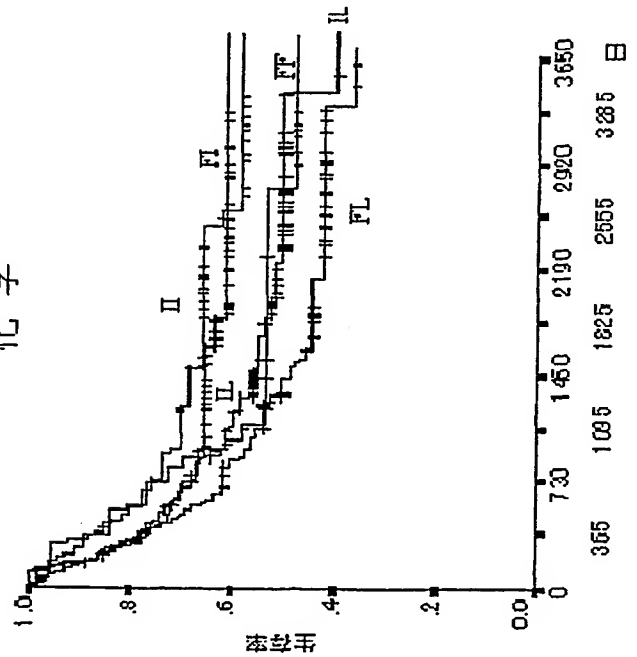


化学
FL vs FI II

免疫
FL vs IL



化学



免疫

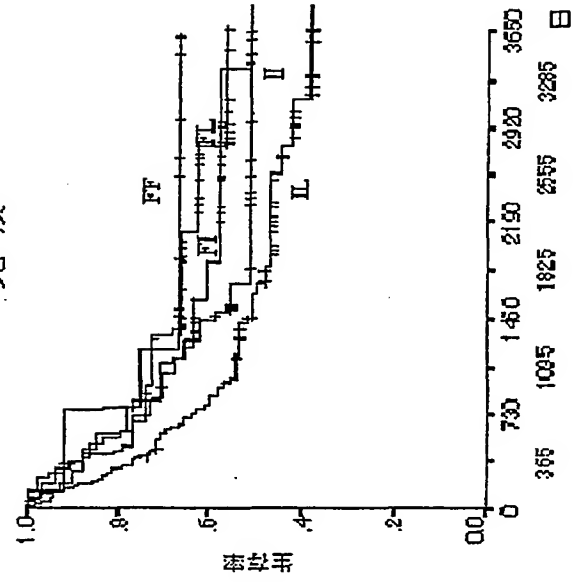


图 33

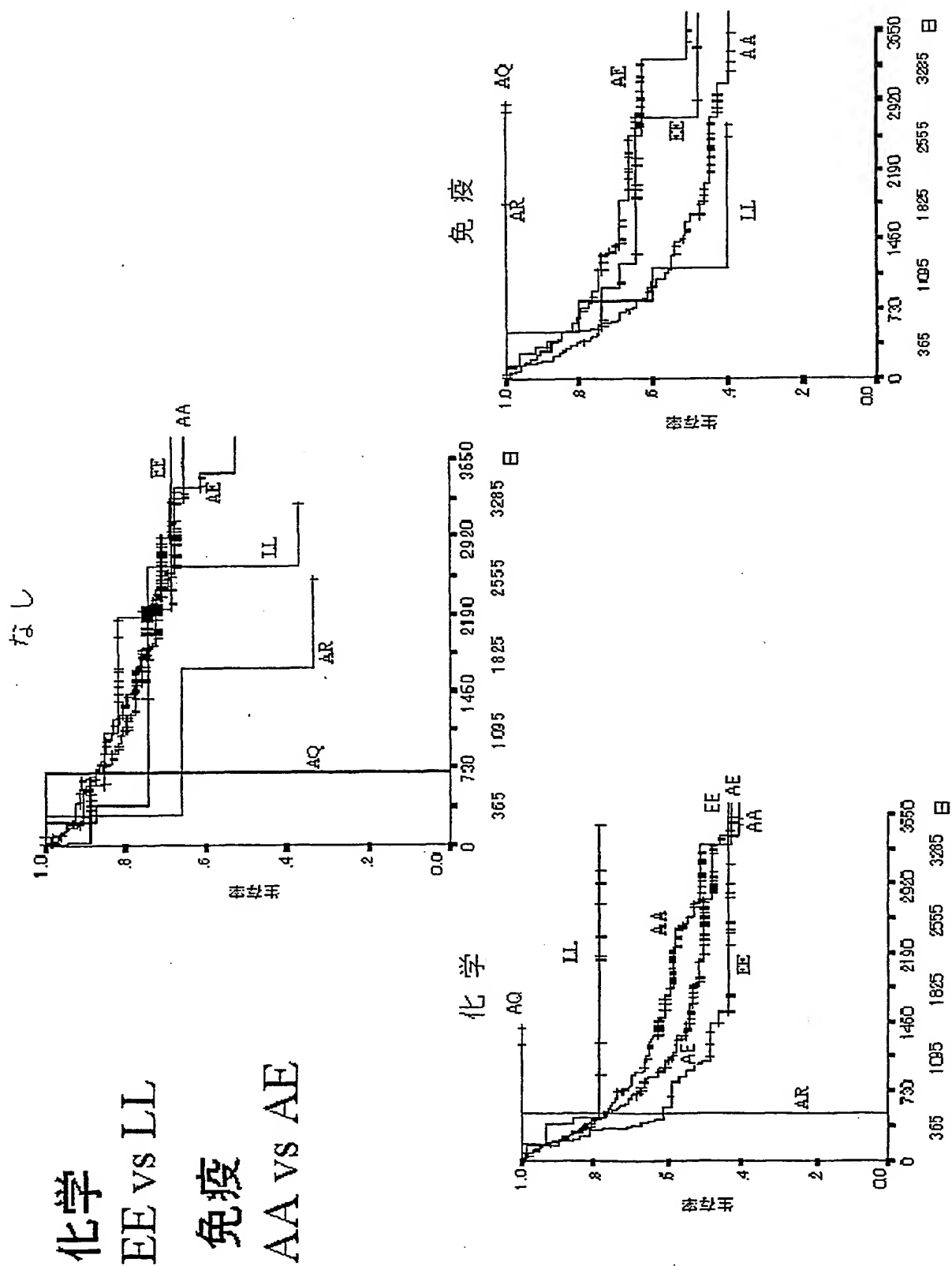


図 34

免疫 FL vs FF FY LL LY YY

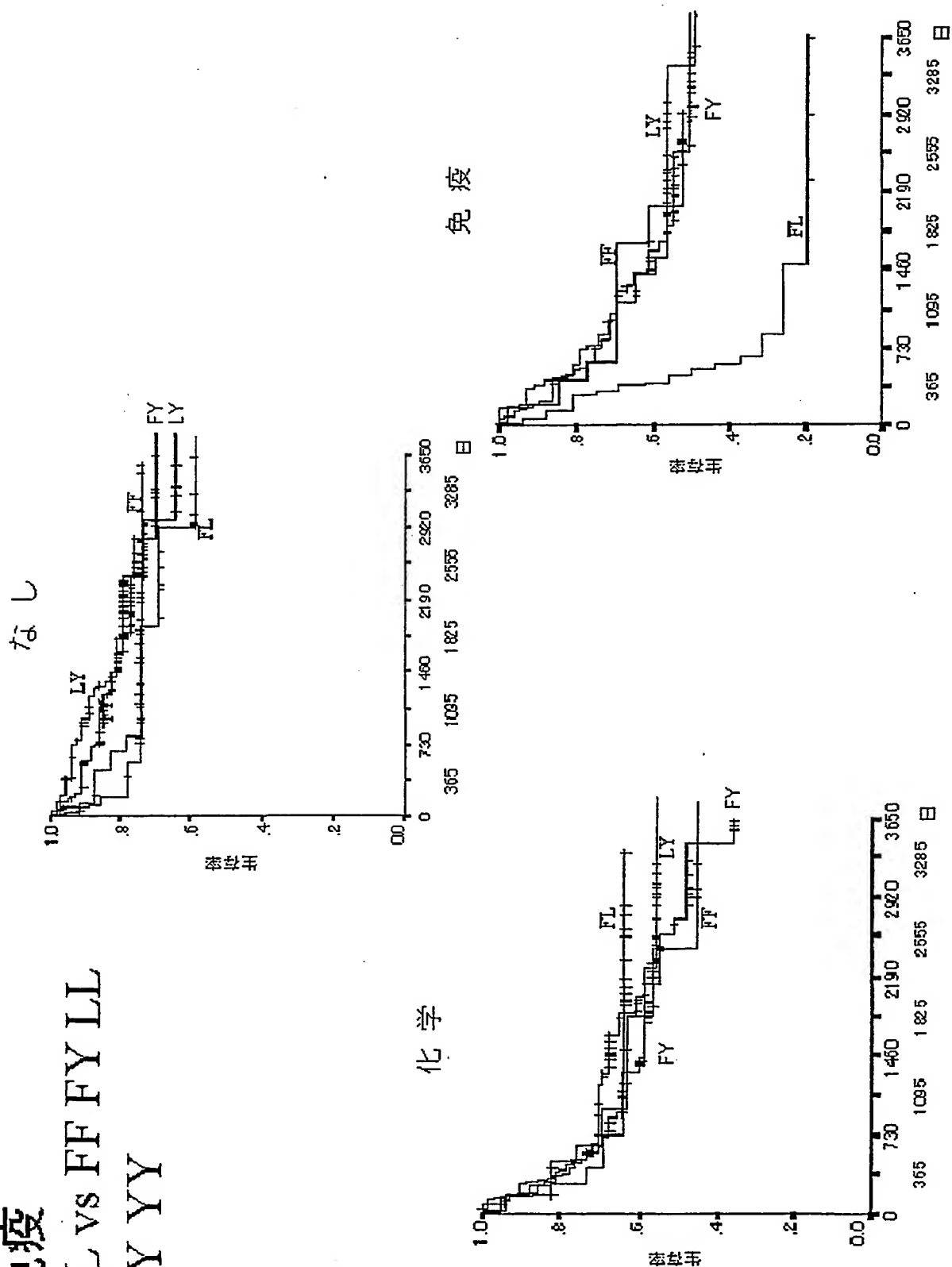
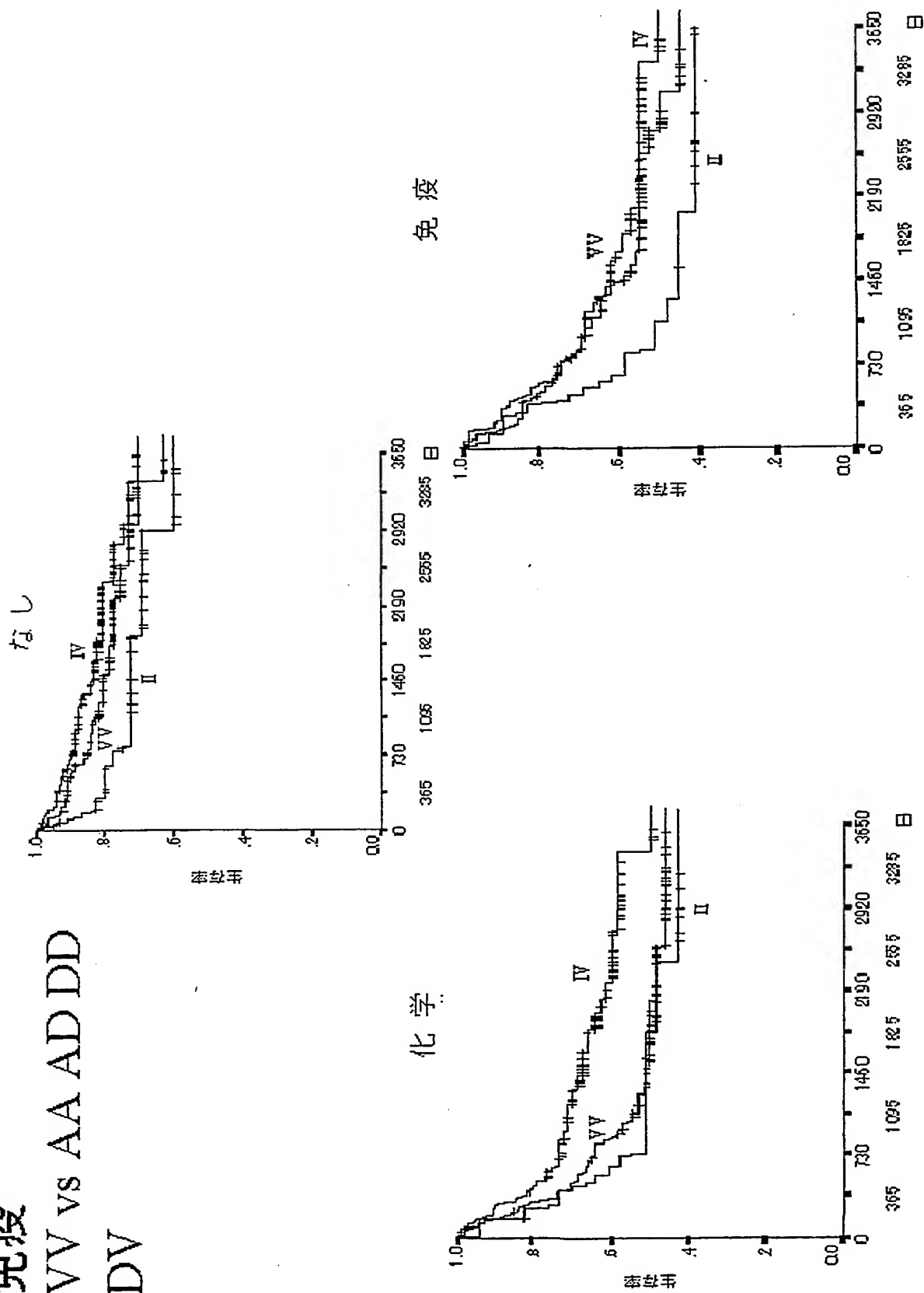


図 35

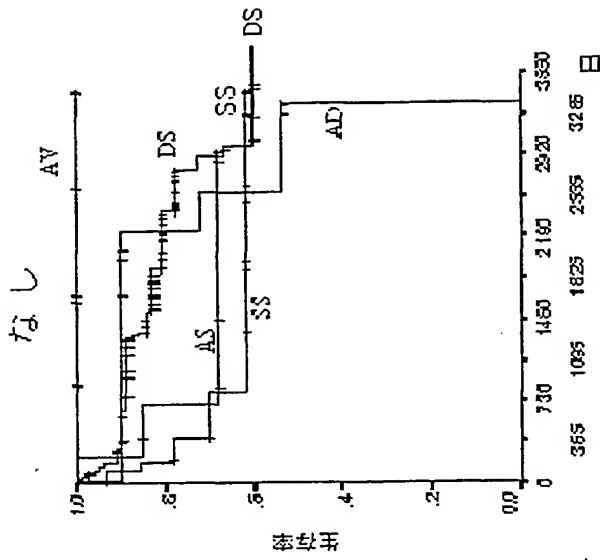
免疫 VV vs AA AD DD DV



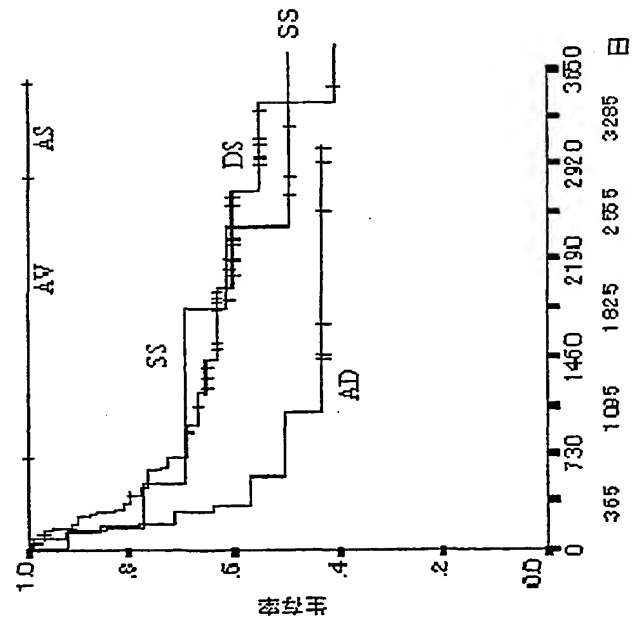
38/129

図 38

なし
SS vs AV DS,
SV vs AS DD
DV SS



化学



免疫

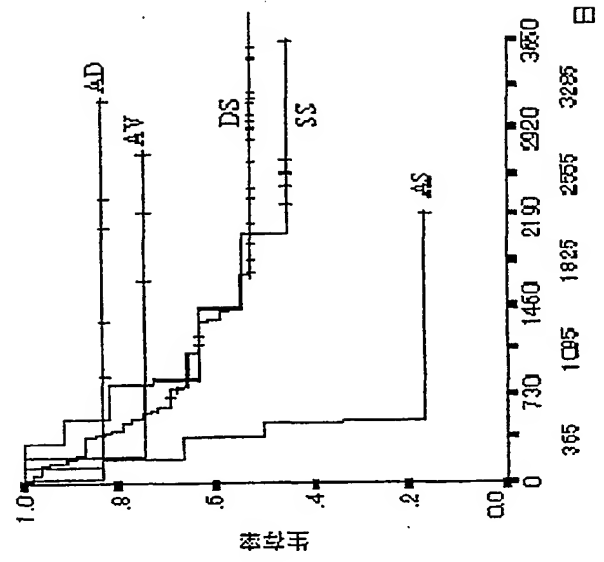
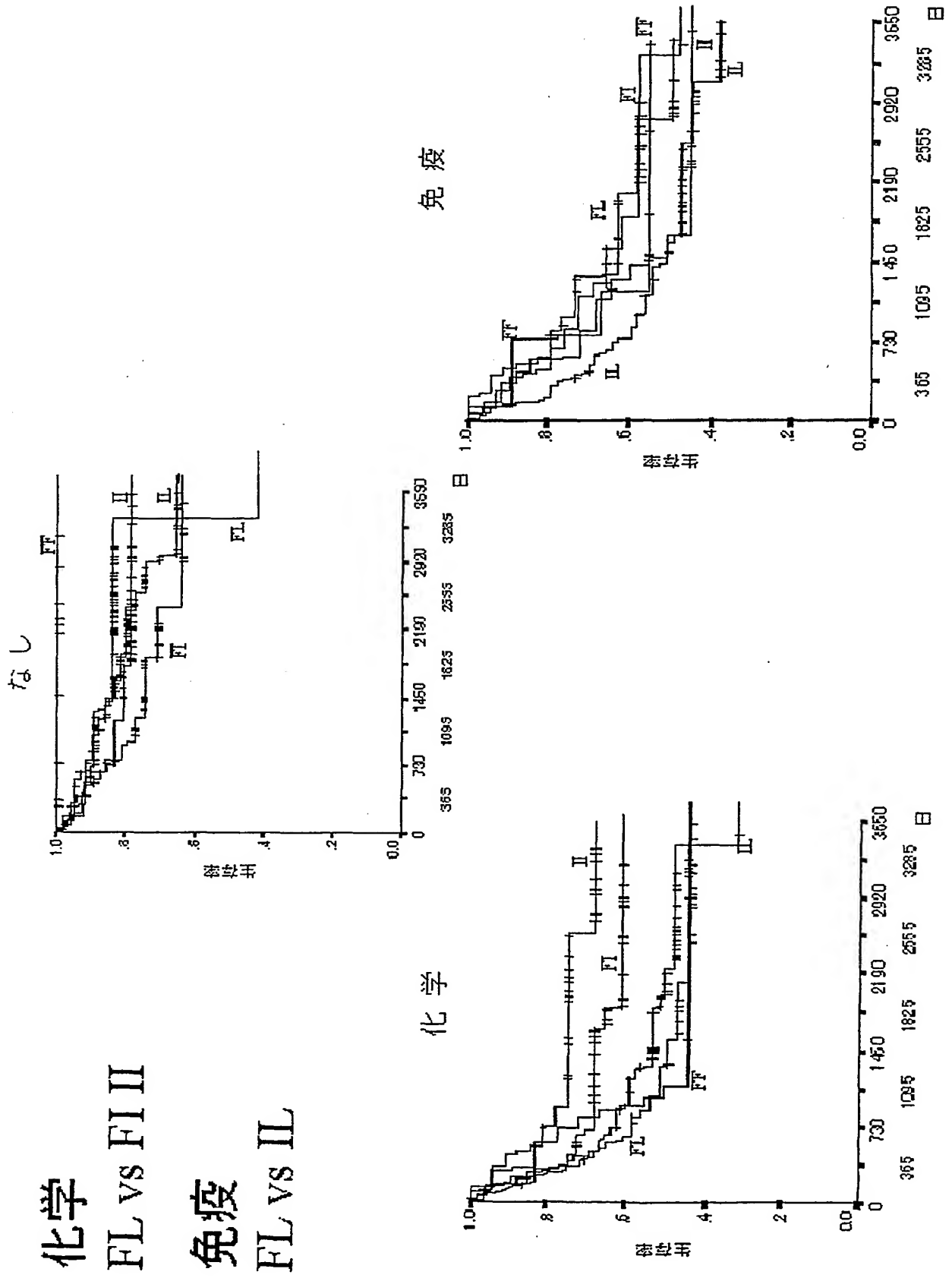


図 39



AA vs AE

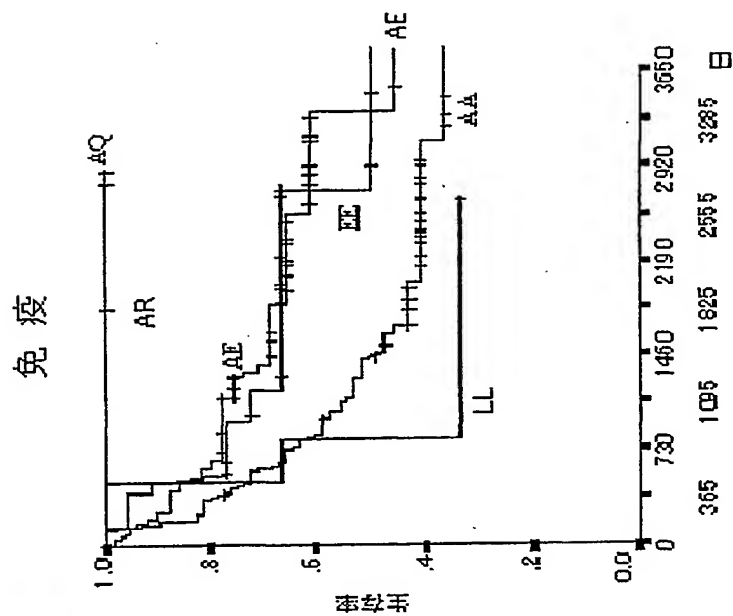
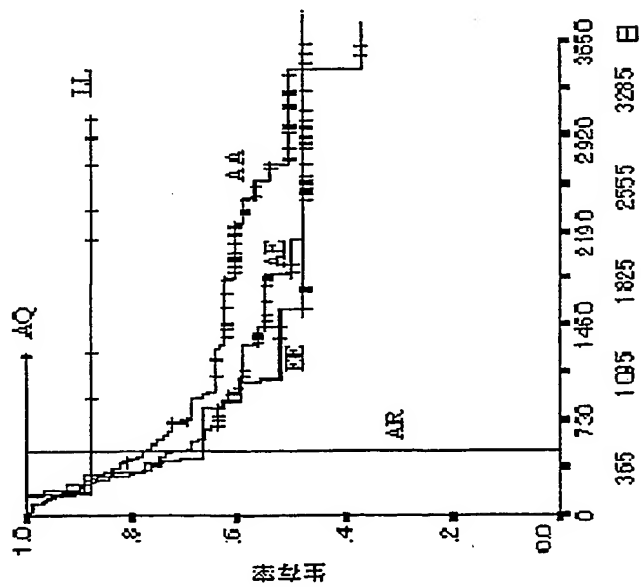


図 41

5年生存比

DR		DQ		DP
●	ARP 25 = RR	0.8333		
		*	AQP 21 = GG	0.8782
●	ARP 17 = AA	0.8333		
●	ARP 16 = VV	0.8333 *	AQP 6 = TT	0.8782
●	ARP 10 = YY	0.7684 *	AQP 4 = VV	0.8782
*	ARP 11 = DS	0.8394 ●@	AQP 3 = SS	0.7644
*	ARP 13 = GH	0.8375 ●	AQP 23 = LR	0.7789
*	ARP 26 = FL	0.7981 ●	AQP 30 = HH	0.8247
●	ARP 32 = HH	0.8228 ●@	AQP 37 = YY	0.7661
		●	AQP 53 = LL	0.7965
@	ARP 57 = AV	1	AQP 56 = LP	0.7847 ●
●	ARP 67 = FF	0.9444	AQP 66 = DE	0.7786 ●
*	ARP 67 = IL	0.8106 ●*	AQP 66 = EE	0.7535
●	ARP 73 = AA	0.7554 ●	AQP 67 = IV	0.7786
●	ARP 78 = VV	0.9	AQP 74 = ES	0.799
●	ARP 86 = VV	0.8618 ●@	AQP 75 = LV	0.7963
●	ARP 96 = EQ	0.9	AQP 84 = QQ	0.7965 ●
*	ARP 96 = HY	0.79	AQP 85 = LL	0.7965
●	ARP 98 = EK	0.7846 *	AQP 87 = FY	0.7922
●	ARP 104 = AA	0.8355	AQP 89 = TT	0.7965
●@	ARP 133 = RR	0.7774	AQP 90 = TT	0.7965
●@	ARP 142 = VV	0.7774	AQP 125 = GS	0.8179
●	ARP 189 = RR	0.7328	AQP 140 = TT	0.7957
		●	AQP 182 = NN	0.7957
		●	AQP 185 = II	0.8136
		●@	AQP 197 = SS	0.7644
		●	AQP 220 = HH	0.7965
		●	AQP 221 = HH	0.7965
			APP 55 = AD	0.8095
			APP 65 = IL	0.8618
			APP 69 = EK	0.7985
			APP 178 = LM	0.8261

無印

@

*

●

生存率が最もよい

生存率が最もよくて有意差(+)

生存率は最もよくないが有意差(+)

全ガン共通

図 42

DR		DQ	DP
● ARP 25 = RR	0.8571		
● ARP 17 = AA	0.8571		
● ARP 16 = VV	0.8571		
● ARP9 = WW	0.7109	● AQP3 = PS	0.6237
● ARP16 = YY	0.6563	● @ AQP9 = LY	0.6501
* ARP37 = LY	0.7202	● AQP13 = AA	0.6568
@ ARP57 = AV	1	● @ AQP37 = DY	0.628
* ARP60 = YY	0.5806	● AQP45 = EG	0.6029
* ARP67 = FI	0.6368	● AQP56 = PP	● APP57 = DE
● ARP70 = DD	0.6583	● @ AQP66 = DE	
● ARP74 = LL	0.7857	● @ AQP67 = IV	● APP84 = DG
● ARP86 = GV	0.5752	● AQP126 = HQ	● APP85 = EG
● ARP120 = NN	0.8	● AQP130 = RR	● APP87 = MV
● ARP140 = TT	0.6635		
● ARP149 = HH	0.6717	● AQP167 = HH	0.6568
		● AQP185 = TT	0.6213
		● AQP197 = NS	0.6237

無印

@

*

●

生存率が最もよい

生存率が最もよくて有意差(+)

生存率は最もよくないが有意差(+)

全が共通

43

DR	DQ	DP
ARP 25 = RR	0.7143	0.6208
ARP 17 = AA	0.7143	0.6208
	@	0.6208
ARP 1 = AA	0.5833	0.6208
ARP 4 = QR	0.6692	
ARP 9 = KW	0.8667 *	0.6315
ARP 11 = DP	0.8462	0.6271
ARP 13 = FS	0.7826	0.6486
ARP 26 = FL	0.5386	0.5781
ARP 31 = FF	0.5618	0.6919
ARP 31 = FI	0.5981	1
ARP 33 = HH	0.8125	0.6043
ARP 37 = NS	0.7281	0.6043
ARP 38 = VV	0.5842	0.6808
ARP 40 = FF	0.5769	0.5884
ARP 57 = AV	1	0.6548
ARP 60 = HS	0.8	0.6117
ARP 67 = FL	0.6649	0.786
ARP 71 = ER	0.7432	0.7151
ARP 74 = AE	0.6849	0.6486
ARP 78 = VY	0.6635	
ARP 85 = VV	0.581	0.7567
ARP 86 = GG	0.5924	
ARP 98 = EK	0.6531	
ARP 104 = AS	0.6531	0.6271
		0.6486
ARP 120 = SS	0.597	
ARP 133 = RR	0.592	
ARP 142 = VV	0.592	
ARP 149 = HH	0.619	
ARP 166 = RR	0.5791	
ARP 231 = QQ	0.5848	
	無印	生存率が最もよい
	@	生存率が最もよくて有意差(+)
	*	生存率は最もよくないが有意差(+)
	●	全カソ共通

				No	化学	免疫
胃癌	DP36	A				
胃癌	DP36	V				
胃癌	DP65	I				
胃癌	DP65	L				
胃癌	DP69	E				(-)hetero>homo
胃癌	DP69	K				(-)hetero>homo
胃癌	DP8	L	DP9	F	DP11 G	
胃癌	DP8	V			DP11 L	
胃癌	DP9	H				(-)homo>hetero
他癌	DP36	A				
他癌	DP36	V				
他癌	DP65	I				
他癌	DP65	L				hetero>homo
他癌	DP69	E				
他癌	DP69	K				
他癌	DP8	L	DP9	F	DP11 G	homo hetero>(-)
他癌	DP8	V			DP11 L	
他癌	DP9	H				hetero>(-)>homo

胃癌他癌すべて生存率が同じ

胆管癌他癌に比べて生存率が同じ

• • • • •

No	化学	免疫
DR_25 K		
DR_25 R		
DR_24 F		
DR_24 L		
DR_17 A		
DR_17 T		
DR_16 A		
DR_16 V		
DR_1 S		
DR_1 A		
DR_4 Q		
DR_4 R		
DR_9 K	DR11 D	DR26 Y
DR_9 E	DR28 H	DR30 G
DR10 Q		
DR10 Y		
DR10 E	DR31 V	DR38 A
DR11 S	DR12 K	DR40 Y
DR11 G	DR12 T	(DR168) Q
DR11 V	DR13 Y	(DR168) R
DR14 E	DR14 K	DR25 R
DR14 K	DR25 Q	DR30 L
DR11 V		
DR11 P	DR13 R	
DR13 F	DR31 F	
DR13 I	DR31 I	
DR13 H		
DR13 S		
DR26 L		
DR26 F		
DR28 H	DR30 G	
DR28 E		
DR28 D		

No	化学	免疫
胃癌	DR30 H DR37 L DR38 L DR85 A	
胃癌	DR31 V DR38 A DR40 F DR40 Y	
胃癌	DR32 H	
胃癌	DR32 Y	
胃癌	DR33 H	H homo. (-) > hetero
胃癌	DR33 N	N homo. (-) > hetero
胃癌	DR37 F	
胃癌	DR37 S	
胃癌	DR47 F	
胃癌	DR47 Y	
胃癌	DR57 A	
胃癌	DR57 S	
胃癌	DR58 A	
胃癌	DR58 E	
胃癌	DR60 H	
胃癌	DR67 I	
胃癌	DR67 L	
胃癌	DR70 D	
胃癌	DR73 A DR74 R DR77 N	
胃癌	DR73 G DR74 N DR77 I	
胃癌	DR74 A	
胃癌	DR78 V	
胃癌	DR78 Y	
胃癌	DR85 A	
胃癌	DR85 V	
胃癌	DR86 G	
胃癌	DR86 V	
胃癌	DR96 Q	
胃癌	DR98 E DR10 A	
胃癌	DR98 K DR10 S	
胃癌	DR120 S	
胃癌	DR120 N	

図 47

No				化学	免疫
胃癌	DR133 L	DR14 M			
胃癌	DR133 R	DR14 V			
胃癌	DR149 H				
胃癌	DR149 Q				
胃癌	DR166 Q				
胃癌	DR166 R			同じ	>>hetero
胃癌	DR180 L			同じ	>>hetero
胃癌	DR180 V				
胃癌	DR189 R				
胃癌	DR189 S				
胃癌	DR231 P				
胃癌	DR231 Q				
胃癌	DR233 R				
胃癌	DR233 T				
他癌	DR25 K				
他癌	DR25 R				
他癌	DR24 F				
他癌	DR24 L				
他癌	DR17 A				
他癌	DR17 T				
他癌	DR16 A				
他癌	DR16 V				
他癌	DR1 S				
他癌	DR1 A				
他癌	DR4 Q				
他癌	DR4 R				
他癌	DR9 K	DR11 D	DR26 Y	DR28 H	DR30 G
他癌	DR9 W				
他癌	DR10 Q			homo>hetero(-)	hetero(homo)>(-)

48/129

図 48

他種	DR10 Y	No	化学	免疫
他種	DR11 S DR12 K DR12 T			
他種	DR11 G DR13 Y DR14 E DR25 Q DR30 L DR14 K DR25 R			
他種	DR11 P DR13 R	hetero, (-)>>homo	同じ	homo>hetero, (-)
他種	DR13 S	homo, (-)>>hetero	hetero, (-)>>homo	hetero, (-)>>homo
他種	DR26 F	同じ	(-) hetero>>homo	homo, hetero>(-)
他種	DR28 H DR30 G			
他種	DR28 D	同じ	(-) hetero>>homo	homo, (-)>>hetero
他種	DR30 H DR37 L DR38 L DR85 A DR85 V			
他種	DR31 V DR38 A DR40 F DR40 Y			
他種	DR32 H	homo, (-)>>hetero	(-) hetero>>homo	(-) hetero>>homo
他種	DR32 Y	homo, (-)>>hetero	(-) hetero>>homo	(-) hetero>>homo
他種	DR33 H			
他種	DR33 N			
他種	DR37 F	同じ	(-) hetero>>homo	hetero>(-)
他種	DR37 S	(-) hetero>>homo	homo>hetero, (-)	hetero, (-)>>homo
他種	DR38 L			
他種	DR38 V			
他種	DR47 F			
他種	DR47 Y			
他種	DR57 A	同じ	(-) hetero>>homo	hetero>(-)
他種	DR57 S	同じ	hetero, (-)>>homo	(-) hetero>>homo
他種	DR58 A			
他種	DR58 E			
他種	DR60 H	同じ	(-) hetero>>homo	hetero>(-)
他種	DR71 A	(-) hetero>>homo	hetero, (-)>>homo	同じ
他種	DR73 A DR74 R DR77 T			
他種	DR73 G DR74 N DR77 N			
他種	DR74 L	hetero, (-)>>homo	homo, (-)>>hetero	homo>hetero, (-)
他種	DR78 V			
他種	DR78 Y			
他種	DR85 A			

49/129

図 49

	No	化学	免疫
他癌	DR85 V		
他癌	DR86 G		
他癌	DR86 V	hetero,homo>(-)	homo,hetero>(-)
	DR96 Q	hetero,homo>(-)	homo,hetero>(-)
他癌	DR98 E	同じ	hetero,((-))>homo
他癌	DR98 K	同じ	(-) hetero>homo
他癌	DR120 N	同じ	(-) hetero>homo
他癌	DR120 S		
他癌	DR133 L	同じ	同じ
他癌	DR133 R	同じ	同じ
他癌	DR149 Q		
他癌	DR149 H		
他癌	DR166 Q		
他癌	DR166 R		
他癌	DR180 L		
他癌	DR180 V		
他癌	DR189 R		
他癌	DR189 S		
他癌	DR231 P		
他癌	DR231 Q		
他癌	DR233 R	hetero,((-))>homo	(-) hetero>homo
他癌	DR233 T		

图 50

No.		化学		免疫	
胃癌	DQ14 L				
胃癌	DQ14 M				
胃癌	DQ23 L				
胃癌	DQ23 R				
胃癌	DQ28 S				
胃癌	DQ28 T				
胃癌	DQ30 S	DQ37 I	DQ46 V	DQ47 F	DQ52 P
胃癌	DQ30 L	DQ37(化学一例少ないがほとんど同じ)	DQ46 E	DQ47 Y	DQ52 L
胃癌	DQ30 S				DQ55 L
胃癌	DQ30 Y				
胃癌	DQ30 H				
胃癌	DQ38 A				
胃癌	DQ38 V				
胃癌	DQ45 E				
胃癌	DQ45 G				
胃癌	DQ53 L				
胃癌	DQ53 Q				
胃癌	DQ55 P				
胃癌	DQ55 R				
胃癌	DQ56 L				
胃癌	DQ56 P				
胃癌	DQ57 V				
胃癌	DQ66 D				
胃癌	DQ66 E				
胃癌	DQ67 I				
胃癌	DQ67 V				
胃癌	DQ14 L				
胃癌	DQ14 M				

52/129

図 52

		予後 全体(+) vs (-) 全体	予後 全体(赤毛) 全体	予後 全体(+) vs (-) 胃	予後 全体(赤毛) 胃	予後 全体(+) vs (-) 胃	予後 全体(+) vs (-) 他種	予後 全体(赤毛) 他種
DR	多様性							
5 arp 25	KR	K=R						
6 arp 24	FL	F=L						
13 arp 17	AT	A=T						
14 arp 16	AV	A=V						
29 arp 1	AS	A=S						
33 arp 4	QR	Q=R						
38 arp 9	EKW	9K=11D=26V=28H=30G						
39 arp 10	EQY	10E=31V=38A=40Y=(166Q)=(166R)						
40 arp 11	DGLPS V	11G=13Y=14E=14=K25Q =25R=30L 11S=12K=12T, 11P=13R						
41 arp 12	KT							
42 arp 13	FGHRS Y	13F=31F=31I						
43 arp 14	EK	E=K						
45 arp 16	HQY							
arp 25	QR	Q=R						
55 arp 26	FLY							
57 arp 28	DEH	28H=30G						
59 arp 30	CGHL RY	30H=37L=38L=85A=85V						
60 arp 31	FFV	31V=38A=40F=40Y, 31(F=)						

		多様性	同等性	予後 全体(+) vs (-) 全体	予後 全体(ホモ) 全体	予後 全体(+) vs (-) 全体	予後 全体(ホモ) 胃	予後 全体(+) vs (-) 他癌	予後 全体(ホモ)
	DR	多様性	同等性	予後 全体(+) vs (-) 全体	予後 全体(ホモ) 全体	予後 全体(+) vs (-) 全体	予後 全体(ホモ) 胃	予後 全体(+) vs (-) 他癌	予後 全体(ホモ)
61	arp32	HY	H=Y				HY66.9		YY68
62	arp33	HN	H=N				NN66.7		HH71.4
66	arp37	FLNSY	F=S				LL80O		FS73.4
67	arp38	ALV					LL80O		AV78.8
69	arp40	FY	F=Y				FY73.1		FY71.6
76	arp47	FY	F=Y				FY67.4		YY68.9
86	arp57	ADSV			Shetero(=)>homo		AV73.7O		AD72.5,SV72.5
87	arp58	AE	A=E				AE67		AE71.1
89	arp60	HAY					HS73.7		HY68.4
96	arp67	FIL					F68.5		FI72.2
99	arp70	DQR					DD69.4		DD72.7
100	arp71	AEKR			K(=)>hetero	AR63.5, ER67.2, AE72.6	K(=)>X(+), K(=)>hetero		EK75O
arp73	AG	73A=73G=74R=74N=77N =77T				AA66.3	AA66.3		AA68.1
103	arp74	AELQR	R=N				LR80		AQ100,O
106	arp77	NT	N=T				TT66.4		TT68.2
107	arp78	VY	V=Y				VY67.1		VY68.6

				予後 全体(+) vs (-)	予後 全体	予後 全体(+) vs (-)	予後 全体(ホモ)	予後 胃	予後 全体(+) vs (-)	予後 全体(ホモ)	予後 他臓
DR	多様性	同索性		全体 vs (-)	全体	全体(+) vs (-)	全体(ホモ)	胃	全体(+) vs (-)	全体(ホモ)	他臓
114:arp85	AV	A=V		全体	全体						
115:arp86	GV	G=V			AA80			VV68.1			
125:arp96	EHQY				GG68.5			VV69.4			
127:arp98	EK	98E=98K=104A=104S			EE100			EE100			Q(-)hetero>homo
133:arp104	AS	A=S			EK68.5			EK72.1			
149:arp120	NS	S=N	N(-)>hetero>Shamo>hate RO		AS70.5			AS72.1			
162:arp133	LR	133L=133R=142M=142V			NN77.9			NN72.9			
169:arp140	AT				RR67.5			LL69.7	R(+)>(+)<		
171:arp142	MV	M=V			TT71.5			TT74.1			
178:arp149	HQY	H=Q			VV67.5			MM69.7	V(+)>(+)<		
arp164	FV				HH68.1			HH70.8			
195:arp166	QR	Q=R			RR67			QR68.6, RR68.6			
209:arp180	LV	L=V			LL75.1			LL70.1			
210:arp181	MT				TT67.3			TT69			
218:arp189	RS	R=S			SS100			SS100			
260:arp231	PQ	P=Q			QQ66.7			QQ67.9			
262:arp233	RT	R=T			TT67.4	T(-)>(+)<	RThomo>hetero(-)	RR78.2		RThetero(-)>homo	
	全員生存				DR11GLGVLL(5)			DR30CLCC(4)			

図 56

	多様性	同等性	予後	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果
	多様性	同等性		全体 (+) vs (-)	全体 (ホモ)	金症例	全体 (+) vs (-)	全体 (ホモ)
DR	多様性			全体	全体		胃	胃
arp32	HY	H=Y	HY64.8					
arp33	HN	H=N	HN64.5					
arp37	FLNSY	F=S	FL83.3O	化学F(-)>(+)なし L(+)>(-), 免疫N(+)>(-)	化学F(-) >>hetero,homo, 免疫 N(hetero,homo)>(-)	化学LY(70.9), 免疫 NS(72.5)	免疫N(-) >>(+)	免疫Hhomo>((-) >>hetero, 免疫N(-) >>(homo)>hetero
arp38	ALV		ILL100	免疫A(-)>(+)なし L(+)>(-)	免疫A(-)>hetero			
arp40	FY	F=Y	FY75	免疫Y(-)>(+)なし	免疫Phomo>hetero, 免疫Y(-)>hetero	免疫FF(57.5)	免疫A(-) >>(+)	免疫A(-)>hetero
arp47	FY	F=Y	FY67.3					
arp57	ADSV		AY88.8O	化学A(-)>(+)なし	なしShetero((-) >>homo	なしSV(92.2), 化学 DD(60.3), 免疫 AD(76.2)		化学FF(74.5) なしSV(100), 免疫 AD(83.3)
arp58	AE	A=E	AA63.5					
arp60	HAY		HS88.9	化学H(-)>(+)なし		化学YY(56.8)		
arp67	FIL		FF72.4	免疫((-)>(+)なし, 化学L(-) >>(+)	免疫I(-)>homo,hetero, なしL(82.8), 化学 なしL(hetero)>(-)homo, FI(63.4), 免疫 化学L(-)>hetero,homo, FL(68)		化学Ihomo>hetero((-) 化学L(-) >>homo>hetero	化学II(74.8)
arp70	DQR		RR69.4	化学R(-)>(+)なし				なしDQ(86.5)
arp71	AEKR		KR78.8O	なしLK(-)>(+)なし	なしAhetero((-) >>homo, Ehetero((-) >>homo	なしRR(81.8), 免疫 ER(73.7)	なしK(-) >>(+)	なしER(91.7), 化学 AA(77.8)
arp73	AG	73A=73G=74R=74N=77N =77T	AG65.6				化学G(-) >>(+)	化学AA(58)
arp74	AELQR	R=N	ER100O	化学E(-)>(+)免疫 E(+)>(-)	免疫Ahetero((-) >>homo, 免疫 Ehetero,homo)>(-)	免疫AE(67.9)	化学R(-) >>(+)	なしEL(90.9), 化学 AL(86.1), 免疫 AE(87.5)
arp77	NT	N=T	NT83.3				化学N(-) >>(+)	化学N(-)>hetero, 化 学Thomo>hetero
arp78	VY	V=Y	VV69.3					

57/129

☒ 57

	多様性	同等性	予後	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果
DR	多様性	同等性	他癌	全体 (+) vs (-)	全体 (+)	全体 (+) vs (-)	全体 (+)	治療効果
arp85	AV	A=V	AA100	なしA(+)>(-)	全体	なしQ(-)>hetero>homo	なしHY(81.8)	胃 胃
arp86	GV	G=V	GG64					
arp96	EHQY		EE100○					
arp98	EK	98E=98K=104A=104S	EK68.2					
arp104	AS	A=S	AS68.2					
arp120	NS	S=N	NN85.7			免疫Nhomo>(-))hetero 免疫S(-))>(homo)>hetero		
arp133	LR	133L=133R=142M=142V	LR67.6				なしUR(73.9)	
arp140	AT		TT67.4					
arp142	MV	M=V	MV67.6				なしVV(79.9)	
arp149	HQY	H=Q	QQ64.7					
arp164	FV							
arp166	QR	Q=R	RR64.2	免疫Q(-)>(+)	免疫Q(-)>hetero 免疫R(-)>hetero	免疫Q(-)>hetero 免疫R(-)>hetero(同L)	免疫RR(55.2)	
arp180	LV	L=V	LL83.3					
arp181	MT		MM68.1					
arp189	RS	R=S	SS100					
arp231	PQ	P=Q	QQ64.7	免疫P(-)>(+)	免疫P(-)>hetero 免疫Qhetero>homo	免疫P(-)>hetero 免疫Qhetero>homo	免疫P(-)>hetero 免疫Qhetero>homo	
arp233	RT	R=T	RT65.9					
	全員生存		DR96EE(3)					

	多様性	同等性	治療効果 全体(+) vs (-)	治療効果 全体(ホモ)	治療効果 他癌	DR	DR	DR	DR	DR
DR	多様性		他癌	他癌						
arp_25	KR	K=R								
arp_24	FL	F=L				FL80L L229				
arp_17	AT	A=T								
arp_16	AV	A=V								
arp_1	AS	A=S								AS78J AA44 40
arp4	QR	Q=R								
arp9	EKW	9K=11D=26Y=28H=30G								
arp10	EQY	10E=31V=38A=40Y=(166 Q)=(166R)								
arp11	DGLPS V	11G=13Y=14E=14=K25Q =25R=30L 11S=12K=12T, 11P=13R								
arp12	KT									
arp13	FGHRS Y	13F=31F=31I								
arp14	EK	E=K								
arp16	HQY									
arp25	QR	Q=R								
arp26	FLY									
arp28	DEH	28H=30G								
arp30	CGHL RY	30H=37L=38L=85A=85V								
arp31	FIV	31V=38A=40F=40Y, 31(F=I)								

図 59

	多様性	同等性	治療効果 全体(+) vs (-)	治療効果 全体(本毛)	治療効果 他癌	治療効果 他癌	DR 癌家族	DR 転移	DR 全体(進行癌 の割合)	DR 喫煙
DR	多様性		他癌	他癌						
arp32	HY	H=Y	化学Y(+)>(-), 免疫 Y(+)>(-), 化学H(-)>(+)	化学H(-)>hetero>homo, 免疫 hetero(-)>homo, 化学 Yhetero:homo>(-), 免疫 Yhetero:homo>(-)	化学HY(55.6), 免疫 HY(55.6)					
arp33	HN	H=N							HN18.3, NN9.8 ①	
arp37	FLNSY	F=S		化学F(-)>(hetero)>homo, なしなしY(81.3), 化学 Shetero(-)>homo						
arp38	ALV						Δ			
arp40	FY	F=Y								
arp47	FY	F=Y								
arp57	ADSV		化学A(-)>(+)	化学A(-)>(hetero)>homo, 免 疫Shetero(-)>homo	なしSV(81.8), 化学 VV(85.7), 免疫 DS(78.8)					
arp58	AE	A=E								
arp60	HAY			化学H(-)>(hetero)>homo	化学SS(85.7), 免疫 HY(75)					
arp67	FIL				なしFF85.7/L78.3					
arp70	DQR									
arp71	AEKR			なしAhetero((-)>homo	なしAR(74.9)					
arp73	AG	73A=73G=74R=74N=77N =77T								
arp74	AELQR	R=N	なしL(-)>(+)	なしAhetero(-)>homo	なし(AE81), 化学 (AE54.4)					
arp77	NT	N=T								
arp78	VY	V=Y								

DR	多様性	治療効果		治療効果		治療効果	DR	DR	DR	DR
		全体(+) vs (-)	全体(ホモ)	全体(ホモ)	他癌					
arp85	多様性		他癌		他癌					
arp86	多様性		他癌		他癌					
arp87	多様性		他癌		他癌					
arp88	多様性		他癌		他癌					
arp89	多様性		他癌		他癌					
arp90	多様性		他癌		他癌					
arp91	多様性		他癌		他癌					
arp92	多様性		他癌		他癌					
arp93	多様性		他癌		他癌					
arp94	多様性		他癌		他癌					
arp95	多様性		他癌		他癌					
arp96	多様性		他癌		他癌					
arp97	多様性		他癌		他癌					
arp98	多様性		他癌		他癌					
arp99	多様性		他癌		他癌					
arp100	多様性		他癌		他癌					
arp101	多様性		他癌		他癌					
arp102	多様性		他癌		他癌					
arp103	多様性		他癌		他癌					
arp104	多様性		他癌		他癌					
arp105	多様性		他癌		他癌					
arp106	多様性		他癌		他癌					
arp107	多様性		他癌		他癌					
arp108	多様性		他癌		他癌					
arp109	多様性		他癌		他癌					
arp110	多様性		他癌		他癌					
arp111	多様性		他癌		他癌					
arp112	多様性		他癌		他癌					
arp113	多様性		他癌		他癌					
arp114	多様性		他癌		他癌					
arp115	多様性		他癌		他癌					
arp116	多様性		他癌		他癌					
arp117	多様性		他癌		他癌					
arp118	多様性		他癌		他癌					
arp119	多様性		他癌		他癌					
arp120	多様性		他癌		他癌					
arp121	多様性		他癌		他癌					
arp122	多様性		他癌		他癌					
arp123	多様性		他癌		他癌					
arp124	多様性		他癌		他癌					
arp125	多様性		他癌		他癌					
arp126	多様性		他癌		他癌					
arp127	多様性		他癌		他癌					
arp128	多様性		他癌		他癌					
arp129	多様性		他癌		他癌					
arp130	多様性		他癌		他癌					
arp131	多様性		他癌		他癌					
arp132	多様性		他癌		他癌					
arp133	多様性		他癌		他癌					
arp134	多様性		他癌		他癌					
arp135	多様性		他癌		他癌					
arp136	多様性		他癌		他癌					
arp137	多様性		他癌		他癌					
arp138	多様性		他癌		他癌					
arp139	多様性		他癌		他癌					
arp140	多様性		他癌		他癌					
arp141	多様性		他癌		他癌					
arp142	多様性		他癌		他癌					
arp143	多様性		他癌		他癌					
arp144	多様性		他癌		他癌					
arp145	多様性		他癌		他癌					

[illegible]

			同等性	予後 全体(+) vs (-)	予後 全体 E)	予後 全体 (+) vs (-)	予後 全体 (+) vs (-)	予後 全体 (+) vs (-)	予後 全体 (+) vs (-)	予後 全体 (+) vs (-)	治療効果	治療効果	治療効果
DP	多様性	全体	全体	全体	全体	胃	胃	胃	他癌	他癌	全体	全体	全体
116/app87	MV				MV66.9			MM70.8				MV65.9	
125/app96	KR				KK100			KK100				KR65.3	
199/app170	IT				IT100			IT100				IT65.3	
207/app178	LM				LM70.6			MM75				LM70.5	
全体予 後	3人以上 全員生 存				DP9YY (5)			DP65LL(5)					

	治療効果 全体(+) vs (-)	治療効果 全体(ホモ)	治療効果 全体(+) vs (-)	治療効果 全体(ホモ)	治療効果	治療効果	DP	DP
DP	多様性	胃	他癌	他癌	他癌	他癌		転移
app8	LV			なしVhetero, (-)>>homo	なし(LV)		VV95.2, LL89.6○	
app9	FHY	免疫H(-)>>(+)	免疫 FY(67.1)FF(56)	なし F(+)>>(-)	なしFhetero, homo>>(-), なし LH(-)>>hetero>homo	なし(FY)	△	
app11	GL			なし G(+)>>(-)	なしGhetero, homo>>(-), なし L(-)>>hetero>homo	なし(GL)	VV95.2, LL89.6○	
app35	FLY		化学(FF)			化学(LY)		
app36	AV		化学(VV)					△
app55	ADE		化学A(-)>>(homo)>>hetero		なしDhetero>>(-)homo	なしDE(78.3)		AE44.8, AA10○
app56	AE			なしA (+)>>(-)	なしAhetero>>(-)homo, なし Lhetero>>(-)homo	なしAE(74.6)		
app57	DE			なしE (+)>>(-)	なしDhetero, (-)>>homo, なし Lhetero, homo>>(-)	なしDE(76.8)	VV95.3, LL89.6○	
app65	FIL			なしL (+)>>(-)	なしLhetero>homo, なし Lhetero>homo, なしE(-) hetero>homo, なし Lhetero, homo>>(-)	なしIL(100)		
app69	EK	免疫E(-)>>(+)	なしEhetero>>(-)homo, 免疫E(-)>>(hetero)>homo, なし Khetero>(homo)>(-), 免疫 K homo, (hetero)>>(-)	なしEK(85.4), 免疫 KK(58.3)		なしEK(71.7)		
app76	IMV		化学((-)>>(homo)>>hetero	化学MV(64)	なしVhetero, (-)>>homo	なしMV(79)	VV95.6, LL86.7○	
app84	DG						DD92.1, GG87.6○	
app85	EG						EE92.1, GG87.6○	
app86	AP						VV92.1, MM87.6○	

图 64

	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果	DP	DP
	全体(+) vs (-)	全体(未E)	胃癌	全体(+) vs (-)	全体(未E)	分類(悪性の割合)	転移
DP	多様性	胃		他癌	他癌		
app87	MV					VV921MMB760	
app96	KR						
app170	IT						
app178	LM						
全体予後	3人以上 全員生存						

65/129

図 65

	DP	DP	DP
		喫煙	年齢50(-49の割合)
DP	多様性		
app8	LV		
app9	FHY		
app11	GL		
app35	FLY		
app36	AV		Δ
app55	ADE		AA45.5AE15.6 ○
app56	AE		Δ
app57	DE		
app65	FIL		
app69	EK	EK58.5KK50.3○	KK23.9EE17.5 ○
app76	IMV		
app84	DG		
app85	EG		
app86	AP		

图 67

			予後 全体(+) vs (-)	予後 全体	予後 全体(+) vs (-)	予後 全体(ホモ)	予後 胃	予後 全体(ホモ) vs (-)	予後 胃	予後 他癌	予後 他癌	治原効果 全体(+) vs (-)
DQ	多様性		全体	全体								
aqp_27	AS											
12/aqp_21	DG			GG66.7						DG67.7		DD87.5 なしLD(-)>(<+)
aqp_10	AS											
24/aqp_9	IM			IJ80						IM75.2		IJJ100
27/aqp_6	ST			TT66.7						ST67.7		SS87.5 なしS(-)>(<+)
28/aqp_5	LPS			LL80, SS80	LL(-)>(<+) LL(-)>hetero					LL100		LS100, SS100
29/aqp_4	LV			VV66.9						LV67.7		LL87.5 なしL(-)>(<+)
35/aqp3	PS	3P=3S-9 L=37D		PS88						PS69.4		PS65.3
41/aqp9	FLY		Y(+)>(<-) Yhetero>()	LY71.8O						LY72O Y(+)>(<-) Yhetero>(<-)		LY70.8O なしY(+)>(<-) 免疫Y(+)>(<-)
45/aqp13	AG			AA67						AG68.4		AA65.3
46/aqp14	LM	L=M		LM70.1						LM72.4		LL70
55/aqp23	LR	L=R		LR67.4						RR68.1 R(+)>(<-) Rhetero,<(-)>Rhomo,Rheterohomo>(<-)		LR67.2O
aqp26	GLY											
		28S=28T =30S=37I =46V=46 E=47F=47 Y=52P=5 2L=55L										
60/aqp28	ST			ST68.2						ST77.8		TT63.4
62/aqp30	HSY			SY75						HS100		SY100 免疫H(+)>(<-)
69/aqp37	DIY			DY68						IY83.3		DY65.3

			同等性	予後 全体(+) vs (-)	予後 全体(+) vs (-)	予後 全体(+) vs (-)	予後 全体(+) vs (-)	予後 全体(+) vs (-)	予後 全体(+) vs (-)	予後 全体(+) vs (-)	予後 全体(+) vs (-)	治療効果 全体(+) vs (-)
DQ	多様性			全体	胃	胃	胃	胃	胃	胃	他癌	全体
70/aqp38	AV	A=V			VV69.4				VW71.7		AV64.7	
77/aqp45	EG	E=G			EG67				EG68.6		EG64.2	
78/aqp46	EV	E=V			EV68.2				EV77.8		VW63.4	
79/aqp47	FY	F=Y			FY68.2				FY77.8		VW63.4	
84/aqp52	LPS	52P=52L			LP68.2				LP77.8		PP63.4	
85/aqp53	LQ	L=Q			QQ66.5				LQ68.5		QQ64.9	
87/aqp55	LPR	55P=55R			LP100○				LR75○		PR68.3	
88/aqp56	LP	L=P			LP67.2○				LP68.4	P(+)>>(-)	LP65.8○	
89/aqp57	ADSV				AA84.7○				AS100		SV80	
98/aqp66	DE	66D=66E =67J=66V			DE70.1○			Dhetero> >>homo Ehetero>homo>(-)	DE77.0○	Dhetero>(-)>>homo Ehetero>homo>(-)	DE67○	なしLE(+)>>(-)化 字VE(+)>>(-)免疫 E(+)>>(-)
99/aqp67	IV	J=V			IV70.1○			Ihetero> >>homo Vhetero>homo>(-)	IV72○	Ihetero>(-)>>homo Vhetero>homo>(-)	IV67○	なしLV(+)>>(-)化 字VV(+)>>(-)免疫 V(+)>>(-)
102/aqp70	EGR				GG68.1○				GR69.6		GG72.7○	
103/aqp71	ADKT				AK100○				KT83.3		AA70○	
106/aqp74	AES				AS80○				AE83.3		AS100	
107/aqp75	LV				LV69.6				LV71.5		LV66.4	
109/aqp77	IRT				RT69.7				RT72.4		RR72.7	
116/aqp84	EQ				EE66.5				EQ68.5		EE64.9	
117/aqp85	LV				VV66.5				LV68.5		VW64.9	
118/aqp86	AEG				AG67.8				EG76.1		AG80.9○	

图 69

		予後 同等性	予後 全体(+) vs (-)	予後 全体	予後 全体(未E)	予後 全体(+) vs (-)	予後 全体	予後 全体(未E)	予後 胃	予後 全体(+) vs (-)	予後 他癌	予後 全体	治療効果 全体(+) vs (-)
DQ	多様性		全体	全体	全体	全体	全体	全体	胃	他癌	他癌	全体	
119:aqp87	FLY			FY72.1					LY72.1,		Phetero,(→)homo	FY75.9O	免疫Y(+)>(-)
121:aqp89	GI			GG66.5					GT68.5			GG64.9	
122:aqp90	IT			IJ66.5					II68.5			IJ64.9	
148:aqp116	IV												
157:aqp125	AGS			GS74.4					GS75.3			GS72.5	
158:aqp126	HQ			HQ71.4					QQ67.9			HQ71.5	
162:aqp130	QR			QR66.9					RR68.2			QR67.2	免疫R(+)>(-)
172:aqp140	AT			AA68.4					AT68.4			AA64.1	
199:aqp167	HR			HH67					HR68.4			HH65.3	
214:aqp182	NS			SS66.4					NS68.4			SS64.1	
217:aqp185	IT			IJ67.8					IJ69.4			IJ65	
229:aqp197	NS			NS68					NS69.4			NS65.3	
235:aqp203	IV			IV67.5					IV70.7			VV66.9	
252:aqp220	HR			RR66.5					HR68.5			RR64.9	
253:aqp221	HQ			QQ66.5					HQ68.5			QQ64.9	
256:aqp224	QR			QR70.1					QR72.4			RR70	
	全員生存	DQ7IAK DK(3)				DQ74AS(3)							

図 70

	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果
	全体(ホ)	全体(ホ)	全体(+) vs (-)	全体(ホ)	全体(+) vs (-)	全体(ホ)	治療効果
DQ	多様性	全症例	胃	胃	胃	他癌	他癌
aqp.27	AS						
aqp.21	DG	なしGG87.8	なしD(-)>(+)	なしD(-)>(+)	なしD(-)>(+)	なしGG87.8	
aqp.10	AS						
aqp.9	IM						
aqp.6	ST	なしS(-)>hetero(homo), なしThomo>hetero((-))	なしS(-)>(+)	なしS(-)>(+)	なしS(-)>(+)	なしTT92.6	
aqp.5	LPS	なしPhomo>hetero((-))	なしL(-)>(+)	なしL(-)>(+)	なしL(-)>(+)	なしPP92.6	
aqp.4	LV	なしL(-)>hetero(homo), なしVhomo>hetero((-))	なしL(-)>(+)	なしL(-)>(+)	なしL(-)>(+)	なしV92.8	
aqp.3	PS						なしP(-)>hetero>homo, なしShomo>hetero(-)
aqp.9	FLY	なしYhetero(homo)>(-), 免疫Yhetero(homo)>(-)	免疫Y(+)>(-)	免疫Y(+)>(-)	免疫Y(+)>(-)	免疫Y(+)>(-)	なしLY(75.1), 化学LY(65.8), 免疫LY(68.1)
aqp.13	AG						
aqp.14	LM						
aqp.23	LR						
aqp.26	GLY						
aqp.28	ST						
aqp.30	HSY	免疫Hhetero>(-)homo, 免疫Yhetero>(-)homo		免疫Hhetero>(-)homo, 免疫Yhetero>(-)homo	免疫HY(65.2)		なしD(-)>hetero>homo, なしDhomo>hetero>(-)
aqp.37	DIY		なしYY(78.2), 化学DY(62.5)				なしYY(60.7)

71/129

図 71

	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果
	全体(ホモ)	全体(+) vs (-)	全体(ホモ)	全体(+) vs (-)	全体(ホモ)	全体(+) vs (-)	治療効果
DQ	多様性	胃	胃	胃	胃	胃	他癌
aqp38	AV		化学Ahetero>(-)homo, 化学Vhetero>(-)homo	なしA AV(65.2) (+)>(-)	なしV(=)hetero>homo, なしAhomo>hetero>(-)	なしAV(71.3)	他癌
aqp45	EG				なし EG(86.8)		
aqp46	EV						
aqp47	FY						
aqp52	LPS						
aqp53	LQ						
aqp55	LPR						
aqp56	LP						
aqp57	ADSV	免疫Ahomo(全員生存)>(-)hetero	免疫AA(100)	免疫Vhetero>(-)homo	免疫AA(100)		
aqp66	DE	なしDhetero>(-)homo, 化学Dhetero>(-)homo, 免疫Dhetero>(-)homo, なしEhetero>(-)homo, 化学Ehetero>(-)homo, 免疫Ehetero>(-)homo	なしEE(77.7), 化学DE(62.1), 免疫EE(60.3)	化学Dhetero>(-)homo, 化学Ehetero>(-)homo	化学DE(65.1)	化学Dhetero>(-)homo, 化学Ehetero>(-)homo	化学DE(59.1)
aqp67	IV	なしIhetero>(-)homo, 化学Ihetero>(-)homo, 免疫Ihetero>(-)homo, なしVhetero>(-)homo, 化学Vhetero>(-)homo, 免疫Vhetero>(-)homo	なしIV(79.8), 化学DE(62.1), 免疫EE(60.3)	化学Ihetero>(-)homo, 化学Vhetero>(-)homo	化学IV(65.1)	化学Ihetero>(-)homo, 化学Vhetero>(-)homo	化学IV(59.7)
aqp70	EGR						化学RR(60.8)
aqp71	ADKT						なしAD(41.7)
aqp74	AES						化学TT(59.9)
aqp75	LV						
aqp77	RT						
aqp84	EQ						
aqp85	LV						
aqp86	AEG	免疫Chetero>(-)homo	免疫EG(78.2)	免疫EE(-)>(+)	化学AA70.6, 免疫EG(60.8)	なしAhetero>(-)homo	なしAG(67.5)

72/129

72

	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果	治療効果
	全体(ホモ)	全症例	全体(+) vs (-)	全体(ホモ)	胃癌	胃癌	治療効果
DQ	多様性						他癌
aqp07	FLY	免疫Yhetero>homo(-)	なしF(82.0)、免疫L(71.2)	免疫A(-)>X(homo)hetero、化学Phomo>hetero、(-)	化学FF(81.3)、免疫L(88.1)	なしF(75)、Y(75)	他癌
aqp89	GT						
aqp90	IT						
aqp116	IV						
aqp125	AGS						なしAS(73.7)
aqp126	HQ						
aqp130	QR	免疫Qhetero>(-)>homo、免疫Rhetero>homo、(-)	免疫QR(75)				
aqp140	AT						
aqp167	HR						
aqp182	NS						
aqp185	IT						
aqp197	NS		なしSS(78)		なしSS(70)	なしN(-)hetero>homo、なしShomo>hetero、(-)	なしSS(68.8)
aqp203	IV						
aqp220	HR						
aqp221	HQ						
aqp224	QR						
	全員生存						

图 73

	DQ	癌家族	DQ	DQ	DQ	DQ
			分類	転移	酒	喫煙
DQ	多様性					
agp_27	AS					
aqp_21	DG					
agp_10	AS					
agp_9	IM					
aqp_6	ST					
aqp_5	LPS					
aqp_4	LV					
aqp3	PS			△		
aqp9	FLY					
agp13	AG					
aqp14	LM			LL100LM 232Q		
aqp23	LR					
agp26	GLY					
aqp28	ST					
aqp30	HSY			△		
aqp37	DIY					△

74/129

74

		DQ	DQ	DQ	DQ	DQ
		多样性	癌家族	分類	転移	酒
DQ						
aqp38	AV					Δ
aqp45	EG	EE30.GG19.4				AV24.IV V15.6○
aqp46	EV					
aqp47	FY					
aqp52	LPS					
aqp53	LQ	LQ26.4.QQ12.5				
aqp55	LPR	PP29.7.LP0○				
aqp56	LP					
aqp57	ADSV					
aqp66	DE					
aqp67	IV					
aqp70	EGR					
aqp71	ADKT				Δ	
aqp74	AES					
aqp75	LV					
aqp77	RT				RR100.RT 22.5○	
aqp84	EQ	EQ26.4.EE12.5				
aqp85	LV	LV26.4.VV12.5				
aqp86	AEG			GG94.4E G82.8○		

图 75

	DQ	DQ	DQ	DQ	DQ	DQ
	多様性	病家族	分類	転移	酒	喫煙
DQ						
aqp87	FLY			YY50,LL2 00		
aqp89	GT	GT26.4,GG12.5				
aqp90	IT	IT26.4,II12.5				
aqp116	IV			II100,IV23 2		
aqp125	AGS			SS100,AA 200		
aqp126	HQ					
aqp130	QR		Δ			
aqp140	AT	AT26.8,AA12.2 0				
aqp167	HR					
aqp182	NS	NS26.8,SS12.2 0				
aqp185	IT					
aqp197	NS			Δ		DI667,DD 39.10
aqp203	IV	Δ		VV32,II22 2		
aqp220	HR	HR26.4,RR12.5 0				
aqp221	HQ	HQ26.4,QQ12.5 0				
aqp224	QR			RR100,0 R23.20		
	全員生存					

This page is not part of
the document!

2002-083947

3/3

Date: Oct 24, 2002

Recipient: IB

76/129

図 76

DR	多様性数	全体	胃	他癌	全症例 治療効果	胃癌 治療効果	他癌 治療効果
核酸							
-16	3		aGCGaGCG>a				
4	3		GCGaGCU				
12	5				免疫: kAAkAAA>kAAGkAAG>kAA AKAAG	免疫: kAAkAAA>kAAGkAAG>kAA AKAAG	なし:kAAkAAAG>kAAGkAAG
14	3						
19	2						
26	5						
28	4		hCAGeGAA>h CACeGAG				
34	3						
53	2						なし:qCAAqCAA>qCAAqCAA
57	7			dGACdGAU >dGAUdGAU			なし: dGACdGAU,dGAUdGAU>dG ACdGAG, 化学: aGCCaGCU>aGCCaGCU, aGCCaGCU>aGCCaGCG
58	6		eGAGaGCC >eGAGaGC U		なし:aGCCaGCC>aGCUaGCU, 化学: aGCUaGCU,aGCCaGCG,aGCC aGCU>aGCCaGCU		
69	3					なし:eGAAeGAG>eGAGeGAG なし:rCGG<CGG>rCGG<CGU, 化学: rCGG<CGU,rCGG<CGG,rCGG rCGG>rCGG<CGC	
72	5		rCGG<CGG>rC GC<CGG		なし:rCGG<CGG>rCGG<CGU 化学:yUACyUAC>yUAYUAYU		化学:
78	3						
90	2						
93	2						

77/129

図 77

DR	多様性数	全体	胃	他癌	全症例 治療効果	胃癌 治療効果	他癌 治療効果
核酸		全体					
95	2						
101	2						なし: vGUGvGUG,vGUAvGUG>vGU AvGUA
104	3	aGCAaGCC> aGCAaGCA					
106	2						
112	2						
117	2						
145	2						
152	2						
166	3				なし:rCGG<CGG>rCGArCGA		なし: rCGG<CGG>rCGArCGG>rCG ArCGA
169	2						
179	2						
181	3			tACAmAUG >tACGmAUG			
206	2						
217	2						

78/129

図 78

DR	多様性数	癌家族	酒	転移	喫煙
核酸					
-16	3				
4	3				
12	5				
14	3				
19	2				
26	5				
28	4		eGAGeGAG(55.6),eGAA eGAG(0),eGAAeGAA(16 .7)		
34	3				
53	2				
57	7				
58	6				
69	3				
72	5	rCGGrCGU(50),rCGC rCGG(40),rCGGrCGC (0)			
78	3				
90	2				
93	2				

79/129

☒ 79

DR	多様性数	属家族	酒	転移	喫煙
核酸					
95	2			vGUCvGUC(33.2),vGU CvGUU(23.5),vGUUvGU U(42.9)	
101	2				
104	3				
106	2				
112	2				
117	2				
145	2				
152	2				
166	3				
169	2				
179	2				
181	3				
206	2				
217	2				

図 80

DQ	多様性数	全体	胃	他癌	全症例 治療効果	胃癌 治療効果
核酸 -29						
-23	2					なし: pCCUpCCU>pCCOpCCUpCCOp
-15	2					CCC DQ_23と同じ生存曲線 pCCUpCCU>pCCOpCCUpCCOp
DQNP19	2					CCC
DQNP21	3			tACGtACC, tACGtACG>tACctACC		
DQNP25	2					
DQNP27	2				免疫: vGUAvGUG, vGUGvGUG>v GUAvGUA	
DQNP35	2					
DQNP38	3			aGCAaGGG>aGGGaGGG		
DQNP47	3					
DQNP48	2					
DQNP49	3					
DQNP57	6					
DQNP62	2			nAACnAAC, nAACnAAU>nAAU		
DQNP72	2					
DQNP77	4			tACCtACG, tACGtACG>tACCtACC		
DQNP78	2			vGUAvGUG, vGUGvGUG>vGUAvGUA		
DQNP91	2					
DQNP93	2					
DQNP94	2					

81/129

图 81

DQ	多模性数	全体	胃	他癌	全症例 治療効果	胃癌 治療効果
核酸 DQNP118	2					
DQNP135	3					
DQNP140	4					
DQNP147	2					
DQNP150	2					
DQNP154	2					
DQNP169	2					
DQNP191	2					
DQNP210	2					
DQNP213	2					
DQNP215	2					
DQNP218	2					
DQNP235	2					

82/129

82

2Q	多様性数	他癌 治療効果	癌家族	酒	転移	喫煙
核酸 -29						
23	2					
15	2					
QNP19	2	なし: 2 nAACnAAC,nAACnAAU>nAAUnA AU				nAACnAAC(54.7),nAACn AAU(59.8),nAAUnAAU(39 .1)
QNP21	3	なし:tACGtACG>tACAtACG				
QNP25	2					
QNP27	2					
QNP35	2					
QNP38	3	化学:aGCAaGCG>aGCGaGCG				
QNP47	3					
QNP48	2					
QNP49	3					
QNP57	6					
QNP62	2					
QNP72	2	DQ19と同じ生存曲線 rCGGrCGG,rCGArCGG>rCGArCGA				rCGArCGA(39.1),rCGArC GG(59.8),rCGGrCGG(54.7)
QNP77	4	化学: rAGGrAGG>rAGArAGG,rAGArAGA				
QNP78	2					
QNP91	2					ICUGICUG(39.7),ICUGI UUG(26.8),IUUGIUUG(31.8)
QNP93	2					
QNP94	2					

☒ 83

DQ	多様性数	他病 治療効果	癌家族	酒	転移	喫煙
DQNP118	2					
DQNP135	3				dGACdGAC(32.6),dGA CdGAU(27.1),dGAUdG AU(34.4)	
DQNP140	4	なし:aGCCaGCC>aGCUaGCU, 免疫:tACCaGCU>tACCaGCC		tACCtACC(50),tAC CtACU(21.3),tACUt ACU(20.5)		
DQNP147	2				ICUCICUG(47.8),ICUCI CUU(24.5),ICUUICUU(32.1)	
DQNP150	2					
DQNP154	2					
DQNP169	2				dGACdGAC(32.6),dGA CdGAU(27.1),dGAUdG AU(34.4)	
DQNP191	2					
DQNP210	2			ICUCICUG(50),ICUC ICUG(18.6),ICUGICU G(22.5)		
DQNP213	2				ICUCICUG(32.6),ICUCI CUU(27.1),ICUUICUU(34.4)	
DQNP215	2				ICUUICUU(47.8),ICUGI CUU(24.5),ICUGICUG(32.1)	
DQNP218	2					
DQNP235	2					

84/129

図 84

DP		全体					
核酸	多様性数	全体	胃	他癌	全症例 治療効果	胃癌 治療効果	他癌 治療効果
98	2	全て同じ生存曲線					
107	2	全て同じ生存曲線					
118	2	全て同じ生存曲線					
167	2	全て同じ生存曲線					
179	2	全て同じ生存曲線					
		全てNS					

85/129

図 85

Position	多様性アミノ酸					なし	化学	免疫	
29	M					M	M	M	
28	M					M	M	M	
27	V					V	V	V	
26	L					L	L	L	
25	Q					Q	Q	Q	
24	V					V	V	V	
23	S					S	S	S	
22	A					A	A	A	
21	A					A	A	A	
20	P					P	P	P	
19	R					R	R	R	
18	T					T	T	T	
17	V					V	V	V	
16	A					A	A	A	
15	L					L	L	L	
14	T					T	T	T	
13	A					A	A	A	
12	L					L	L	L	
11	L					L	L	L	
10	M					M	M	M	
9	V					V	V	V	
8	L					L	L	L	
7	L					L	L	L	
6	T					T	T	T	
5	S					S	S	S	
4	V					V	V	V	
3	V					V	V	V	
2	Q					Q	Q	Q	
1	G					G	G	G	
1	R					R	R	R	
2	A					A	A	A	
3	T					T	T	T	
4	P					P	P	P	
5	E					E	E	E	
6	N					N	N	N	
7	Y					Y	Y	Y	
8	L	V				L or V	L or V	L or V	
9	F	H	Y			()	()	()	DP8 LVとDP F
10	Q					Q	Q	Q	
11	G	L				G or L	G or L	G or L	
12	R					R	R	R	
13	Q					Q	Q	Q	
14	E					E	E	E	
15	C					C	C	C	
16	Y					Y	Y	Y	
17	A					A	A	A	
18	F					F	F	F	
19	N					N	N	N	
20	G					G	G	G	
21	T					T	T	T	
22	Q					Q	Q	Q	
23	R					R	R	R	
24	F					F	F	F	
25	L					L	L	L	
26	E					E	E	E	
27	R					R	R	R	
28	Y					Y	Y	Y	

86/129

図 86

Position	多様性アミノ酸					なし	化学	免疫
29	I					I	I	I
30	Y					Y	Y	Y
31	N					N	N	N
32	R					R	R	R
33	E					E	E	E
34	E					E	E	E
35	F	L	Y			()	()	()
36	A	V				A or V	A or V	AV
37	R					R	R	R
38	F					F	F	F
39	D					D	D	D
40	S					S	S	S
41	D					D	D	D
42	V					V	V	V
43	G					G	G	G
44	E					E	E	E
45	F					F	F	F
46	R					R	R	R
47	A					A	A	A
48	V					V	V	V
49	T					T	T	T
50	E					E	E	E
51	L					L	L	L
52	G					G	G	G
53	R					R	R	R
54	P					P	P	P
55	A	D	E			AD	()	()
56	A	E				()	()	()
57	D	E				()	DE	()
58	Y					Y	Y	Y
59	W					W	W	W
60	N					N	N	N
61	S					S	S	S
62	Q					Q	Q	Q
63	K					K	K	K
64	D					D	D	D
65	F	I	L			IL	I or L	I or L
66	L					L	L	L
67	E					E	E	E
68	E					E	E	E
69	E	K				EK	E or K	E or K
70	R					R	R	R
71	A					A	A	A
72	V					V	V	V
73	P					P	P	P
74	D					D	D	D
75	R					R	R	R
76	I	M	V			()	()	IM
77	C					C	C	C
78	R					R	R	R
79	H					H	H	H
80	N					N	N	N
81	Y					Y	Y	Y
82	E					E	E	E
83	L					L	L	L
84	D	G				()	DG	()

87/129

図 87

Position	多様性アミノ酸					なし	化学	免疫
86	A	P				O	O	O
87	M	V				O	MV	O
88	T					T	T	T
89	L					L	L	L
90	Q					Q	Q	Q
91	R					R	R	R
92	R					R	R	R
93	V					V	V	V
94	Q					Q	Q	Q
95	P					P	P	P
96	K	R				O	O	O
97	V					V	V	V
98	N					N	N	N
99	V					V	V	V
100	S					S	S	S
101	P					P	P	P
102	S					S	S	S
103	K					K	K	K
104	K					K	K	K
105	G					G	G	G
106	P					P	P	P
107	L					L	L	L
108	Q					Q	Q	Q
109	H					H	H	H
110	H					H	H	H
111	N					N	N	N
112	L					L	L	L
113	L					L	L	L
114	V					V	V	V
115	C					C	C	C
116	H					H	H	H
117	V					V	V	V
118	T					T	T	T
119	D					D	D	D
120	F					F	F	F
121	Y					Y	Y	Y
122	P					P	P	P
123	G					G	G	G
124	S					S	S	S
125	I					I	I	I
126	Q					Q	Q	Q
127	V					V	V	V
128	R					R	R	R
129	W					W	W	W
130	F					F	F	F
131	L					L	L	L
132	N					N	N	N
133	G					G	G	G
134	Q					Q	Q	Q
135	E					E	E	E
136	E					E	E	E
137	T					T	T	T
138	A					A	A	A
139	G					G	G	G
140	V					V	V	V
141	V					V	V	V
142	S					S	S	S
143	T					T	T	T
144	N					N	N	N

88/129

図 88

Position	多様性アミノ酸					なし	化学	免疫	
145	L					L	L	L	
146	I					I	I	I	
147	R					R	R	R	
148	N					N	N	N	
149	G					G	G	G	
150	D					D	D	D	
151	W					W	W	W	
152	T					T	T	T	
153	F					F	F	F	
154	Q					Q	Q	Q	
155	I					I	I	I	
156	L					L	L	L	
157	V					V	V	V	
158	M					M	M	M	
159	L					L	L	L	
160	E					E	E	E	
161	M					M	M	M	
162	T					T	T	T	
163	P					P	P	P	
164	Q					Q	Q	Q	
165	Q					Q	Q	Q	
166	G					G	G	G	
167	D					D	D	D	
168	V					V	V	V	
169	Y					Y	Y	Y	
170	I	T				O	O	O	
171	C					C	C	C	
172	Q					Q	Q	Q	
173	V					V	V	V	
174	E					E	E	E	
175	H					H	H	H	
176	T					T	T	T	
177	S					S	S	S	
178	L	M				LM	O	O	
179	D					D	D	D	
180	S					S	S	S	
181	P					P	P	P	
182	V					V	V	V	
183	T					T	T	T	
184	V					V	V	V	
185	E					E	E	E	
186	W					W	W	W	
187	K					K	K	K	
188	A					A	A	A	
189	Q					Q	Q	Q	
190	S					S	S	S	
191	D					D	D	D	
192	S					S	S	S	
193	A					A	A	A	
194	R					R	R	R	
195	S					S	S	S	
196	K					K	K	K	
197	T					T	T	T	
198	L					L	L	L	
199	T					T	T	T	
200	G					G	G	G	
201	A					A	A	A	
202	G					G	G	G	
203	C					-	-	-	

89/129

図 89

Position	多様性アミノ酸					なし	化学	免疫	
204	F					F	F	F	
205	V					V	V	V	
206	L					L	L	L	
207	G					G	G	G	
208	L					L	L	L	
209	I					I	I	I	
210	I					I	I	I	
211	C					C	C	C	
212	G					G	G	G	
213	V					V	V	V	
214	G					G	G	G	
215	I					I	I	I	
216	F					F	F	F	
217	M					M	M	M	
218	H					H	H	H	
219	R					R	R	R	
220	R					R	R	R	
221	S					S	S	S	
222	K					K	K	K	
223	K					K	K	K	
224	V					V	V	V	
225	Q					Q	Q	Q	
226	R					R	R	R	
227	G					G	G	G	
228	S					S	S	S	
229	A					A	A	A	

orは同等抗原と
思われる

90/129

図 90

Position	多様性アミノ酸					なし	化学	免疫	
32	M					M	M	M	
31	S					S	S	S	
30	W					W	W	W	
29	K					K	K	K	
28	K					K	K	K	
27	A	S				O	O	O	
26	L					L	L	L	
25	R					R	R	R	
24	I					I	I	I	
23	P					P	P	P	
22	G					G	G	G	
21	D	G				GG	O	GG	
20	L					L	L	L	
19	R					R	R	R	
18	A	V				O	O	O	
17	A					A	A	A	
16	T					T	T	T	
15	V					V	V	V	
14	T					T	T	T	
13	L					L	L	L	
12	M					M	M	M	
11	L					L	L	L	
10	A	S				O	O	O	
9	I	M				O	O	O	
8	L					L	L	L	
7	S					S	S	S	
6	S	T				TT	O	TT	
5	L	P	S			O	O	PP	
4	L	V				VV	O	VV	
3	A					A	A	A	
2	E					E	E	E	
1	G					G	G	G	
1	R					R	R	R	
2	D					D	D	D	
3	P	S				SS	PS	P or S	
4	P					P	P	P	
5	E					E	E	E	
6	D					D	D	D	
7	F					F	F	F	
8	V					V	V	V	
9	F	L	Y			O	LY	YY	DQ3 PS. はDQ9 Lと同じ
10	Q					Q	Q	Q	
11	F					F	F	F	
12	K					K	K	K	
13	A	G				O	AA	GG	
14	L	M				L or M	L or M	LM	
15	C					C	C	C	
16	Y					Y	Y	Y	
17	F					F	F	F	
18	T					T	T	T	
19	N					N	N	N	
20	G					G	G	G	
21	T					T	T	T	
22	E					E	E	E	
23	L	R				LR	L or R	RR	
24	V					V	V	V	
25	R					R	R	R	
26	G	L	Y			O	O	O	
27	V					V	V	V	

91/129

図 91

Position	多様性アミノ酸					なし	化学	免疫	
28	S	T				S or T	S or T	S or T	
29	R					R	R	R	
30	H	S	Y			HH	()	HY	
31	I					I	I	I	
32	Y					Y	Y	Y	
33	N					N	N	N	
34	R					R	R	R	
35	E					E	E	E	
36	E					E	E	E	
37	D	I	Y			YY	DY	()	DQ28 ST, はDQ37Iと同じ
38	A	V				A or V	A or V	A or V	
39	R					R	R	R	
40	F					F	F	F	
41	D					D	D	D	
42	S					S	S	S	
43	D					D	D	D	
44	V					V	V	V	
45	E	G				E or G	EG	E or G	
46	E	V				()	()	()	DQ28 ST, はDQ46VEと同じ
47	F	Y				()	()	()	DQ28 ST, はDQ47FYと同じ
48	R					R	R	R	
49	A					A	A	A	
50	V					V	V	V	
51	T					T	T	T	
52	L	P				()	()	()	DQ28 ST, はDQ52PLと同じ
53	L	Q				LL	L or Q	L or Q	
54	G					G	G	G	
55	L	P	R			P or R	P or R	P or R	DQ28 ST, はDQ55Lと同じ
56	L	P				LP	PP	L or P	
57	A	D	S	V		()	()	AA	
58	A					A	A	A	
59	E					E	E	E	
60	Y					Y	Y	Y	
61	W					W	W	W	
62	N					N	N	N	
63	S					S	S	S	
64	Q					Q	Q	Q	
65	K					K	K	K	
66	D	E				DE	DE	EE	
67	I	V				IV	IV	VV	
68	L					L	L	L	
69	E					E	E	E	
70	E	G	R			()	()	()	
71	A	D	K	T		()	()	AT	
72	R					R	R	R	
73	A					A	A	A	
74	A	E	S			ES	()	ES	
75	L	V				LV	()	()	
76	D					D	D	D	
77	R	T				()	()	RT	
78	V					V	V	V	
79	C					C	C	C	
80	R					R	R	R	
81	H					H	H	H	
82	N					N	N	N	
83	Y					Y	Y	Y	
84	E	Q				QQ	()	QQ	
85	L	V				LL	()	()	
86	A	E	G			()	()	EG	

92/129

図 92

Position	多様性アミノ酸					なし	化学	免疫	
87	F	L	Y			FY	0	LY	
88	R					R	R	R	
89	G	T				TT	0	0	
90	I	T				TT	0	0	
91	L					L	L	L	
92	Q					Q	Q	Q	
93	R					R	R	R	
94	R					R	R	R	
95	V					V	V	V	
96	E					E	E	E	
97	P					P	P	P	
98	T					T	T	T	
99	V					V	V	V	
100	T					T	T	T	
101	I					I	I	I	
102	S					S	S	S	
103	P					P	P	P	
104	S					S	S	S	
105	R					R	R	R	
106	T					T	T	T	
107	E					E	E	E	
108	A					A	A	A	
109	L					L	L	L	
110	N					N	N	N	
111	H					H	H	H	
112	H					H	H	H	
113	N					N	N	N	
114	L					L	L	L	
115	L					L	L	L	
116	I	V				0	0	IV	
117	C					C	C	C	
118	S					S	S	S	
119	V					V	V	V	
120	T					T	T	T	
121	D					D	D	D	
122	F					F	F	F	
123	Y					Y	Y	Y	
124	P					P	P	P	
125	A	G	S			GS	0	0	
126	H	Q				0	HQ	0	
127	I					I	I	I	
128	K					K	K	K	
129	V					V	V	V	
130	Q	R				0	RR	QR	
131	W					W	W	W	
132	F					F	F	F	
133	R					R	R	R	
134	N					N	N	N	
135	D					D	D	D	
136	Q					Q	Q	Q	
137	E					E	E	E	
138	E					E	E	E	
139	T					T	T	T	
140	A	T				TT	0	0	
141	G					G	G	G	
142	V					V	V	V	
143	V					V	V	V	
144	S					S	S	S	
145	T					T	T	T	

93/129

図 93

Position	多様性アミノ酸					なし	化学	免疫	
146	P					P	P	P	
147	L					L	L	L	
148	I					I	I	I	
149	R					R	R	R	
150	N					N	N	N	
151	G					G	G	G	
152	D					D	D	D	
153	W					W	W	W	
154	T					T	T	T	
155	F					F	F	F	
156	Q					Q	Q	Q	
157	I					I	I	I	
158	L					L	L	L	
159	V					V	V	V	
160	M					M	M	M	
161	L					L	L	L	
162	E					E	E	E	
163	M					M	M	M	
164	T					T	T	T	
165	P					P	P	P	
166	Q					Q	Q	Q	
167	H	R				O	HH	RR	
168	G					G	G	G	
169	D					D	D	D	
170	V					V	V	V	
171	Y					Y	Y	Y	
172	T					T	T	T	
173	C					C	C	C	
174	H					H	H	H	
175	V					V	V	V	
176	E					E	E	E	
177	H					H	H	H	
178	P					P	P	P	
179	S					S	S	S	
180	L					L	L	L	
181	Q					Q	Q	Q	
182	N	S				NN	O	O	
183	P					P	P	P	
184	I					I	I	I	
185	I	T				II	TI	O	
186	V					V	V	V	
187	E					E	E	E	
188	W					W	W	W	
189	R					R	R	R	
190	A					A	A	A	
191	Q					Q	Q	Q	
192	S					S	S	S	
193	E					E	E	E	
194	S					S	S	S	
195	A					A	A	A	
196	Q					Q	Q	Q	
197	N	S				SS	NS	O	
198	K					K	K	K	
199	M					M	M	M	
200	L					L	L	L	
201	S					S	S	S	
202	G					G	G	G	
203	I	V				O	O	O	
204	G					G	G	G	

94/129

図 94

Position	多様性アミノ酸						なし	化学	免疫	
205	G						G	G	G	
206	F						F	F	F	
207	V						V	V	V	
208	L						L	L	L	
209	G						G	G	G	
210	L						L	L	L	
211	I						I	I	I	
212	F						F	F	F	
213	L						L	L	L	
214	G						G	G	G	
215	L						L	L	L	
216	G						G	G	G	
217	L						L	L	L	
218	I						I	I	I	
219	I						I	I	I	
220	H	R					HH	O	O	
221	H	Q					HH	O	O	
222	R						R	R	R	
223	S						S	S	S	
224	Q	R					O	O	QR	
225	K						K	K	K	
226	G						G	G	G	
227	P						P	P	P	
228	Q						Q	Q	Q	
229	G						G	G	G	
230	P						P	P	P	
231	P						P	P	P	
232	P						P	P	P	
233	A						A	A	A	
234	G						G	G	G	
235	L						L	L	L	
236	L						L	L	L	
237	H						H	H	H	

95/129

図 95

Position	多様性アミノ酸						なし	化学	免疫	
29	M						M	M	M	
28	V						V	V	V	
27	C						C	C	C	
26	L						L	L	L	
25	K	R					RR	RR	RR	
24	F	L					F or L	F or L	F or L	
23	P						P	P	P	
22	G						G	G	G	
21	G						G	G	G	
20	S						S	S	S	
19	C						C	C	C	
18	M						M	M	M	
17	A	T					AA	AA	AA	
16	A	V					VV	VV	A or V	
15	L						L	L	L	
14	T						T	T	T	
13	V						V	V	V	
12	T						T	T	T	
11	L						L	L	L	
10	M						M	M	M	
9	V						V	V	V	
8	L						L	L	L	
7	S						S	S	S	
6	S						S	S	S	
5	P						P	P	P	
4	L						L	L	L	
3	A						A	A	A	
2	L						L	L	L	
1	A	S					A or S	A or S	AA	
1	G						G	G	G	
2	D						D	D	D	
3	T						T	T	T	
4	Q	R					Q or R	Q or R	QR	
5	P						P	P	P	
6	R						R	R	R	
7	F						F	F	F	
8	L						L	L	L	
9	E	K	W				Q	WW	KW	
10	E	Q	Y				YY	Q	Q	
11	D	G	L	P	S	V	DS	Q	DP	
12	K	T					K or T	K or T	K or T	
13	F	G	H	R	S	Y	GH	Q	FS	
14	E	K					E or K	E or K	E or K	
15	C						C	C	C	
16	H	Q	Y				Q	YY	Q	
17	F						F	F	F	
18	F						F	F	F	
19	N						N	N	N	
20	G						G	G	G	
21	T						T	T	T	
22	E						E	E	E	
23	R						R	R	R	
24	V						V	V	V	
25	Q	R					Q or R	Q or R	Q or R	
26	F	L	Y				FL	Q	FL	
27	L						L	L	L	
28	D	E	H				Q	Q	Q	
29	R						R	R	R	
30	C	G	H	L	R	Y	Q	Q	Q	

96/129

図 96

Position	多様性アミノ酸					なし	化学	免疫
31	F	I	V			For I	For I	FI
32	H	Y				HH	O	O
33	H	N				O	O	HH
34	Q					Q	Q	Q
35	E					E	E	E
36	E					E	E	E
37	F	L	N	S	Y	O	LY	NS
38	A	L	V			O	O	VV
39	R					R	R	R
40	F	Y				For Y	For Y	FF
41	D					D	D	D
42	S					S	S	S
43	D					D	D	D
44	V					V	V	V
45	G					G	G	G
46	E					E	E	E
47	F	Y				For Y	For Y	For Y
48	R					R	R	R
49	A					A	A	A
50	V					V	V	V
51	T					T	T	T
52	E					E	E	E
53	L					L	L	L
54	G					G	G	G
55	R					R	R	R
56	P					P	P	P
57	A	D	S	V		AV	AV	AV
58	A	E				A or E	A or E	A or E
59	E					E	E	E
60	H	S	Y			O	YY	HS
61	W					W	W	W
62	N					N	N	N
63	S					S	S	S
64	Q					Q	Q	Q
65	K					K	K	K
66	D					D	D	D
67	F	I	L			FF	FI	FL
68	L					L	L	L
69	E					E	E	E
70	D	Q	R			O	DD	O
71	A	E	K	R		O	O	O
72	R					R	R	R
73	A	G				AA	A or G	A or G
74	A	E	L	Q	R	O	LL	AE
75	V					V	V	V
76	D					D	D	D
77	N	T				N or T	N or T	N or T
78	V	Y				VV	V or Y	VY
79	C					C	C	C
80	R					R	R	R
81	H					H	H	H
82	N					N	N	N
83	Y					Y	Y	Y
84	G					G	G	G
85	A	V				A or V	A or V	VV
86	G	V				VV	GV	GG
87	E					E	E	E
88	S					S	S	S
89	F					F	F	F

Position	多様性アミノ酸						なし	化学	免疫	
90	T						T	T	T	
91	V						V	V	V	
92	Q						Q	Q	Q	
93	R						R	R	R	
94	R						R	R	R	
95	V						V	V	V	
96	E	H	Q	Y			EQ	O	O	
97	P						P	P	P	
98	E	K					EK	E or K	EK	
99	V						V	V	V	
100	T						T	T	T	
101	V						V	V	V	
102	Y						Y	Y	Y	
103	P						P	P	P	
104	A	S					AA	A or S	AK	O
105	K						K	K	K	
106	T						T	T	T	
107	Q						Q	Q	Q	
108	P						P	P	P	
109	L						L	L	L	
110	Q						Q	Q	Q	
111	H						H	H	H	
112	H						H	H	H	
113	N						N	N	N	
114	L						L	L	L	
115	L						L	L	L	
116	V						V	V	V	
117	C						C	C	C	
118	S						S	S	S	
119	V						V	V	V	
120	N	S					S or N	NN	SS	
121	F						F	F	F	
121	G						G	G	G	
123	Y						Y	Y	Y	
124	P						P	P	P	
125	G						G	G	G	
126	S						S	S	S	
127	I						I	I	I	
128	E						E	E	E	
129	V						V	V	V	
130	R						R	R	R	
131	W						W	W	W	
132	F						F	F	F	
133	L	R					RR	L or R	RR	
134	N						N	N	N	
135	G						G	G	G	
136	Q						Q	Q	Q	
137	E						E	E	E	
138	E						E	E	E	
139	K						K	K	K	
140	A	T					O	TT	O	
141	G						G	G	G	
142	M	V					VV	M or V	VV	
143	V						V	V	V	
144	S						S	S	S	
145	T						T	T	T	
146	G						G	G	G	
147	L						L	L	L	
148	I						I	I	I	

98/129

図 98

Position	多様性アミノ酸					なし	化学	免疫	
149	H	Q				H or Q	HH	HH	
150	N					N	N	N	
151	G					G	G	G	
152	D					D	D	D	
153	W					W	W	W	
154	T					T	T	T	
155	F					F	F	F	
156	Q					Q	Q	Q	
157	T					T	T	T	
158	L					L	L	L	
159	V					V	V	V	
160	M					M	M	M	
161	L					L	L	L	
162	E					E	E	E	
163	T					T	T	T	
164	F	V				O	O	O	
165	P					P	P	P	
166	Q	R				Q or R	Q or R	RR	
167	S					S	S	S	
168	G					G	G	G	
169	E					E	E	E	
170	V					V	V	V	
171	Y					Y	Y	Y	
172	T					T	T	T	
173	C					C	C	C	
174	Q					Q	Q	Q	
175	V					V	V	V	
176	E					E	E	E	
177	H					H	H	H	
178	P					P	P	P	
179	S					S	S	S	
180	L	V				L or V	L or V	L or V	
181	M	T				O	O	O	
182	S					S	S	S	
183	P					P	P	P	
184	L					L	L	L	
185	T					T	T	T	
186	V					V	V	V	
187	E					E	E	E	
188	W					W	W	W	
189	R	S				RR	R or S	R or S	
190	A					A	A	A	
191	R					R	R	R	
192	S					S	S	S	
193	E					E	E	E	
194	S					S	S	S	
195	A					A	A	A	
196	Q					Q	Q	Q	
197	S					S	S	S	
198	K					K	K	K	
199	M					M	M	M	
200	L					L	L	L	
201	S					S	S	S	
202	G					G	G	G	
203	V					V	V	V	
204	G					G	G	G	
205	G					G	G	G	
206	F					F	F	F	
207	V					V	V	V	

図 99

Position	多様性アミノ酸						なし	化学	免疫	
208	L						L	L	L	
209	G						G	G	G	
210	L						L	L	L	
211	L						L	L	L	
212	F						F	F	F	
213	L						L	L	L	
214	G						G	G	G	
215	A						A	A	A	
216	G						G	G	G	
217	L						L	L	L	
218	F						F	F	F	
219	I						I	I	I	
220	Y						Y	Y	Y	
221	F						F	F	F	
222	R						R	R	R	
223	N						N	N	N	
224	Q						Q	Q	Q	
225	K						K	K	K	
226	G						G	G	G	
227	H						H	H	H	
228	S						S	S	S	
229	G						G	G	G	
230	L						L	L	L	
231	P	Q					P or Q	P or Q	QQ	
232	P						P	P	P	
233	R	T					R or T	R or T	R or T	
234	G						G	G	G	
235	F						F	F	F	
236	L						L	L	L	
237	S						S	S	S	

100/129

図 100

Position	多様性アミノ酸					転移を抑制するアミノ酸配列
29	M					M
28	M					M
27	V					V
26	L					L
25	Q					Q
24	V					V
23	S					S
22	A					A
21	A					A
20	P					P
19	R					R
18	T					T
17	V					V
16	A					A
15	L					L
14	T					T
13	A					A
12	L					L
11	L					L
10	M					M
9	V					V
8	L					L
7	L					L
6	T					T
5	S					S
4	V					V
3	V					V
2	Q					Q
1	G					G
1	R					R
2	A					A
3	T					T
4	P					P
5	E					E
6	N					N
7	Y					Y
8	L	V				()
9	F	H	Y			()
10	Q					Q
11	G	L				()
12	R					R
13	Q					Q
14	E					E
15	C					C
16	Y					Y
17	A					A
18	F					F
19	N					N
20	G					G
21	T					T
22	Q					Q
23	R					R
24	F					F
25	L					L
26	E					E
27	R					R
28	Y					Y
29	I					I
30	Y					Y

101/129

図 101

Position	多様性アミノ酸						転移を抑制するアミノ酸配列
31	N						N
32	R						R
33	E						E
34	E						E
35	F	L	Y				()
36	A	V					()
37	R						R
38	F						F
39	D						D
40	S						S
41	D						D
42	V						V
43	G						G
44	E						E
45	F						F
46	R						R
47	A						A
48	V						V
49	T						T
50	E						E
51	L						L
52	G						G
53	R						R
54	P						P
55	A	D	E				AA
56	A	E					()
57	D	E					()
58	Y						Y
59	W						W
60	N						N
61	S						S
62	Q						Q
63	K						K
64	D						D
65	F	I	L				()
66	L						L
67	E						E
68	E						E
69	E	K					()
70	R						R
71	A						A
72	V						V
73	P						P
74	D						D
75	R						R
76	I	M	V				()
77	C						C
78	R						R
79	H						H
80	N						N
81	Y						Y
82	E						E
83	L						L
84	D	G					()
85	E	G					()
86	A	P					()
87	M	V					()
88	T						T
89	L						L

102/129

図 102

Position	多様性アミノ酸					転移を抑制するアミノ酸配列
90	Q					Q
91	R					R
92	R					R
93	V					V
94	Q					Q
95	P					P
96	K	R				()
97	V					V
98	N					N
99	V					V
100	S					S
101	P					P
102	S					S
103	K					K
104	K					K
105	G					G
106	P					P
107	L					L
108	Q					Q
109	H					H
110	H					H
111	N					N
112	L					L
113	L					L
114	V					V
115	C					C
116	H					H
117	V					V
118	T					T
119	D					D
120	F					F
121	Y					Y
122	P					P
123	G					G
124	S					S
125	I					I
126	Q					Q
127	V					V
128	R					R
129	W					W
130	F					F
131	L					L
132	N					N
133	G					G
134	Q					Q
135	E					E
136	E					E
137	T					T
138	A					A
139	G					G
140	V					V
141	V					V
142	S					S
143	T					T
144	N					N
145	L					L
146	I					I
147	R					R

103/129

図 103

Position	多様性アミノ酸					転移を抑制するアミノ酸配列
149	G					G
150	D					D
151	W					W
152	T					T
153	F					F
154	Q					Q
155	I					I
156	L					L
157	V					V
158	M					M
159	L					L
160	E					E
161	M					M
162	T					T
163	P					P
164	Q					Q
165	Q					Q
166	G					G
167	D					D
168	V					V
169	Y					Y
170	I	T				()
171	C					C
172	Q					Q
173	V					V
174	E					E
175	H					H
176	T					T
177	S					S
178	L	M				()
179	D					D
180	S					S
181	P					P
182	V					V
183	T					T
184	V					V
185	E					E
186	W					W
187	K					K
188	A					A
189	Q					Q
190	S					S
191	D					D
192	S					S
193	A					A
194	R					R
195	S					S
196	K					K
197	T					T
198	L					L
199	T					T
200	G					G
201	A					A
202	G					G
203	G					G
204	F					F
205	V					V
206	L					L
207	G					G

图 104

Position	多様性アミノ酸	転移を抑制するアミノ酸配列
208	L	L
209	I	I
210	I	I
211	C	C
212	G	G
213	V	V
214	G	G
215	I	I
216	F	F
217	M	M
218	H	H
219	R	R
220	R	R
221	S	S
222	K	K
223	K	K
224	V	V
225	Q	Q
226	R	R
227	G	G
228	S	S
229	A	A

図 105

Position	多様性アミノ酸						転移を抑制するアミノ酸配列
32	M						M
31	S						S
30	W						W
29	K						K
28	K						K
27	A	S					O
26	L						L
25	R						R
24	I						I
23	P						P
22	G						G
21	D	G					O
20	L						L
19	R						R
18	A	V					O
17	A						A
16	T						T
15	V						V
14	T						T
13	L						L
12	M						M
11	L						L
10	A	S					O
9	I	M					O
8	L						L
7	S						S
6	S	T					O
5	L	P	S				O
4	L	V					O
3	A						A
2	E						E
1	G						G
1	R						R
2	D						D
3	P	S					O
4	P						P
5	E						E
6	D						D
7	F						F
8	V						V
9	F	L	Y				O
10	Q						Q
11	F						F
12	K						K
13	A	G					O
14	L	M					LM
15	C						C
16	Y						Y
17	F						F
18	T						T
19	N						N
20	G						G
21	T						T
22	E						E
23	L	R					O
24	V						V
25	R						R
26	G	L	Y				O
27	V						V

106/129

図 106

Position	多様性アミノ酸						転移を抑制するアミノ酸配列
28	S	T					()
29	R						R
30	H	S	Y				()
31	I						I
32	Y						Y
33	N						N
34	R						R
35	E						E
36	E						E
37	D	I	Y				()
38	A	V					()
39	R						R
40	F						F
41	D						D
42	S						S
43	D						D
44	V						V
45	E	G					()
46	E	V					()
47	F	Y					()
48	R						R
49	A						A
50	V						V
51	T						T
52	L	P					()
53	L	Q					()
54	G						G
55	L	P	R				()
56	L	P					()
57	A	D	S	V			()
58	A						A
59	E						E
60	Y						Y
61	W						W
62	N						N
63	S						S
64	Q						Q
65	K						K
66	D	E					()
67	I	V					()
68	L						L
69	E						E
70	E	G	R				()
71	A	D	K	T			()
72	R						R
73	A						A
74	A	E	S				()
75	L	V					()
76	D						D
77	R	T					RT
78	V						V
79	C						C
80	R						R
81	H						H
82	N						N
83	Y						Y
84	E	Q					()
85	L	V					()

107/129

図 107

Position	多様性アミノ酸						転移を抑制するアミノ酸配列
87	F	L	Y				LL
88	R						R
89	G	T					O
90	I	T					O
91	L						L
92	Q						Q
93	R						R
94	R						R
95	V						V
96	E						E
97	P						P
98	T						T
99	V						V
100	T						T
101	I						I
102	S						S
103	P						P
104	S						S
105	R						R
106	T						T
107	E						E
108	A						A
109	L						L
110	N						N
111	H						H
112	H						H
113	N						N
114	L						L
115	L						L
116	I	V					IV
117	C						C
118	S						S
119	V						V
120	T						T
121	D						D
122	F						F
123	Y						Y
124	P						P
125	A	G	S				AA
126	H	Q					O
127	I						I
128	K						K
129	V						V
130	Q	R					O
131	W						W
132	F						F
133	R						R
134	N						N
135	D						D
136	Q						Q
137	E						E
138	E						E
139	T						T
140	A	T					O
141	G						G
142	V						V
143	V						V
144	S						S
145	T						T

108/129

図 108

Position	多様性アミノ酸						転移を抑制するアミノ酸配列
146	P						P
147	L						L
148	I						I
149	R						R
150	N						N
151	G						G
152	D						D
153	W						W
154	T						T
155	F						F
156	Q						Q
157	I						I
158	L						L
159	V						V
160	M						M
161	L						L
162	E						E
163	M						M
164	T						T
165	P						P
166	Q						Q
167	H	R					Q
168	G						G
169	D						D
170	V						V
171	Y						Y
172	T						T
173	C						C
174	H						H
175	V						V
176	E						E
177	H						H
178	P						P
179	S						S
180	L						L
181	Q						Q
182	N	S					Q
183	P						P
184	I						I
185	I	T					Q
186	V						V
187	E						E
188	W						W
189	R						R
190	A						A
191	Q						Q
192	S						S
193	E						E
194	S						S
195	A						A
196	Q						Q
197	N	S					Q
198	K						K
199	M						M
200	L						L
201	S						S
202	G						G
203	I	V					I
204	G						G

109/129

図 109

Position	多様性アミノ酸						転移を抑制するアミノ酸配列
205	G						G
206	F						F
207	V						V
208	L						L
209	G						G
210	L						L
211	I						I
212	F						F
213	L						L
214	G						G
215	L						L
216	G						G
217	L						L
218	I						I
219	I						I
220	H	R					()
221	H	Q					()
222	R						R
223	S						S
224	Q	R					QR
225	K						K
226	G						G
227	P						P
228	Q						Q
229	G						G
230	P						P
231	P						P
232	P						P
233	A						A
234	G						G
235	L						L
236	L						L
237	H						H

110/129

図 110

Position	多様性アミノ酸					転移を抑制するアミノ酸配列(有意差なし)
29	M					M
28	V					V
27	C					C
26	L					L
25	K	R				()
24	F	L				LL
23	P					P
22	G					G
21	G					G
20	S					S
19	C					C
18	M					M
17	A	T				()
16	A	V				()
15	L					L
14	T					T
13	V					V
12	T					T
11	L					L
10	M					M
9	V					V
8	L					L
7	S					S
6	S					S
5	P					P
4	L					L
3	A					A
2	L					L
1	A	S				()
1	G					G
2	D					D
3	T					T
4	Q	R				()
5	P					P
6	R					R
7	F					F
8	L					L
9	E	K	W			()
10	E	Q	Y			()
11	D	G	L	P	S	V
12	K	T				()
13	F	G	H	R	S	Y
14	E	K				()
15	C					C
16	H	Q	Y			()
17	F					F
18	F					F
19	N					N
20	G					G
21	T					T
22	E					E
23	R					R
24	V					V
25	Q	R				()
26	F	L	Y			()
27	L					L
28	D	E	H			()
29	R					R
30	C	G	H	L	R	Y

111/129

図 111

Position	多様性アミノ酸						転移を抑制するアミノ酸配列(有意差なし)
31	F	I	V				()
32	H	Y					()
33	H	N					()
34	Q						Q
35	E						E
36	E						E
37	F	L	N	S	Y		()
38	A	L	V				()
39	R						R
40	F	Y					()
41	D						D
42	S						S
43	D						D
44	V						V
45	G						G
46	E						E
47	F	Y					()
48	R						R
49	A						A
50	V						V
51	T						T
52	E						E
53	L						L
54	G						G
55	R						R
56	P						P
57	A	D	S	V			()
58	A	E					()
59	E						E
60	H	S	Y				()
61	W						W
62	N						N
63	S						S
64	Q						Q
65	K						K
66	D						D
67	F	I	L				()
68	L						L
69	E						E
70	D	Q	R				()
71	A	E	K	R			()
72	R						R
73	A	G					()
74	A	E	L	Q	R		()
75	V						V
76	D						D
77	N	T					()
78	V	Y					()
79	C						C
80	R						R
81	H						H
82	N						N
83	Y						Y
84	G						G
85	A	V					()
86	G	V					()
87	E						E
88	S						S
89	F						F

112/129

図 112

Position	多様性アミノ酸					転移を抑制するアミノ酸配列(有意差なし)
90	T					T
91	V					V
92	Q					Q
93	R					R
94	R					R
95	V					V
96	E	H	Q	Y		()
97	P					P
98	E	K				()
99	V					V
100	T					T
101	V					V
102	Y					Y
103	P					P
104	A	S				()
105	K					K
106	T					T
107	Q					Q
108	P					P
109	L					L
110	Q					Q
111	H					H
112	H					H
113	N					N
114	L					L
115	L					L
116	V					V
117	C					C
118	S					S
119	V					V
120	N	S				()
121	F					F
121	G					G
123	Y					Y
124	P					P
125	G					G
126	S					S
127	I					I
128	E					E
129	V					V
130	R					R
131	W					W
132	F					F
133	L	R				()
134	N					N
135	G					G
136	Q					Q
137	E					E
138	E					E
139	K					K
140	A	T				()
141	G					G
142	M	V				()
143	V					V
144	S					S
145	T					T
146	G					G
147	L					L

図 113

Position	多様性アミノ酸					転移を抑制するアミノ酸配列(有意差なし)
149	H	Q				() N
150	N					G
151	G					D
152	D					W
153	W					T
154	T					F
155	F					Q
156	Q					T
157	T					L
158	L					V
159	V					M
160	M					L
161	L					E
162	E					T
163	T					()
164	F	V				P
165	P					()
166	Q	R				S
167	S					G
168	G					E
169	E					V
170	V					Y
171	Y					T
172	T					C
173	C					Q
174	Q					V
175	V					E
176	E					H
177	H					P
178	P					S
179	S					()
180	L	V				()
181	M	T				S
182	S					P
183	P					L
184	L					T
185	T					V
186	V					E
187	E					W
188	W					()
189	R	S				A
190	A					R
191	R					S
192	S					E
193	E					S
194	S					A
195	A					Q
196	Q					S
197	S					K
198	K					M
199	M					L
200	L					S
201	S					G
202	G					V
203	V					G
204	G					G
205	G					F
206	F					V
207	V					

114/129

図 114

Position	多様性アミノ酸	転移を抑制するアミノ酸配列(有意差なし)
208	L	L
209	G	G
210	L	L
211	L	L
212	F	F
213	L	L
214	G	G
215	A	A
216	G	G
217	L	L
218	F	F
219	I	I
220	Y	Y
221	F	F
222	R	R
223	N	N
224	Q	Q
225	K	K
226	G	G
227	H	H
228	S	S
229	G	G
230	L	L
231	P Q	()
232	P	P
233	R T	()
234	G	G
235	F	F
236	L	L
237	S	S

115/129

図 115

Position	多様性アミノ酸				悪性になりにくいアミノ酸配列
29	M				M
28	M				M
27	V				V
26	L				L
25	Q				Q
24	V				V
23	S				S
22	A				A
21	A				A
20	P				P
19	R				R
18	T				T
17	V				V
16	A				A
15	L				L
14	T				T
13	A				A
12	L				L
11	L				L
10	M				M
9	V				V
8	L				L
7	L				L
6	T				T
5	S				S
4	V				V
3	V				V
2	Q				Q
1	G				G
1	R				R
2	A				A
3	T				T
4	P				P
5	E				E
6	N				N
7	Y				Y
8	L	V			LL
9	F	H	Y		()
10	Q				Q
11	G	L			LL
12	R				R
13	Q				Q
14	E				E
15	C				C
16	Y				Y
17	A				A
18	F				F
19	N				N
20	G				G
21	T				T
22	Q				Q
23	R				R
24	F				F
25	L				L
26	E				E
27	R				R
28	Y				Y
29	I				I
30	Y				Y

116/129

図 116

Position	多様性アミノ酸						悪性になりにくいアミノ酸配列
31	N						N
32	R						R
33	E						E
34	E						E
35	F	L	Y				()
36	A	V					()
37	R						R
38	F						F
39	D						D
40	S						S
41	D						D
42	V						V
43	G						G
44	E						E
45	F						F
46	R						R
47	A						A
48	V						V
49	T						T
50	E						E
51	L						L
52	G						G
53	R						R
54	P						P
55	A	D	E				()
56	A	E					()
57	D	E					EE
58	Y						Y
59	W						W
60	N						N
61	S						S
62	Q						Q
63	K						K
64	D						D
65	F	I	L				()
66	L						L
67	E						E
68	E						E
69	E	K					()
70	R						R
71	A						A
72	V						V
73	P						P
74	D						D
75	R						R
76	I	M	V				II
77	C						C
78	R						R
79	H						H
80	N						N
81	Y						Y
82	E						E
83	L						L
84	D	G					GG
85	E	G					GG
86	A	P					MM
87	M	V					MM
88	T						T
89	I						I

117/129

図 117

Position	多様性アミノ酸						悪性になりにくいアミノ酸配列
90	Q						Q
91	R						R
92	R						R
93	V						V
94	Q						Q
95	P						P
96	K	R					()
97	V						V
98	N						N
99	V						V
100	S						S
101	P						P
102	S						S
103	K						K
104	K						K
105	G						G
106	P						P
107	L						L
108	Q						Q
109	H						H
110	H						H
111	N						N
112	L						L
113	L						L
114	V						V
115	C						C
116	H						H
117	V						V
118	T						T
119	D						D
120	F						F
121	Y						Y
122	P						P
123	G						G
124	S						S
125	I						I
126	Q						Q
127	V						V
128	R						R
129	W						W
130	F						F
131	L						L
132	N						N
133	G						G
134	Q						Q
135	E						E
136	E						E
137	T						T
138	A						A
139	G						G
140	V						V
141	V						V
142	S						S
143	T						T
144	N						N
145	L						L
146	I						I
147	R						R
148	N						N

118/129

図 118

Position	多様性アミノ酸					悪性になりにくいアミノ酸配列
149	G					G
150	D					D
151	W					W
152	T					T
153	F					F
154	Q					Q
155	I					I
156	L					L
157	V					V
158	M					M
159	L					L
160	E					E
161	M					M
162	T					T
163	P					P
164	Q					Q
165	Q					Q
166	G					G
167	D					D
168	V					V
169	Y					Y
170	I	T				()
171	C					C
172	Q					Q
173	V					V
174	E					E
175	H					H
176	T					T
177	S					S
178	L	M				()
179	D					D
180	S					S
181	P					P
182	V					V
183	T					T
184	V					V
185	E					E
186	W					W
187	K					K
188	A					A
189	Q					Q
190	S					S
191	D					D
192	S					S
193	A					A
194	R					R
195	S					S
196	K					K
197	T					T
198	L					L
199	T					T
200	G					G
201	A					A
202	G					G
203	G					G
204	F					F
205	V					V
206	L					L
207	C					C

119/129

図 119

Position	多様性アミノ酸	悪性になりにくいアミノ酸配列
208	L	L
209	I	I
210	I	I
211	C	C
212	G	G
213	V	V
214	G	G
215	I	I
216	F	F
217	M	M
218	H	H
219	R	R
220	R	R
221	S	S
222	K	K
223	K	K
224	V	V
225	Q	Q
226	R	R
227	G	G
228	S	S
229	A	A

120/129

図 120

Position	多様性アミノ酸					悪性になりにくいアミノ酸配列
32	M					M
31	S					S
30	W					W
29	K					K
28	K					K
27	A	S				O
26	L					L
25	R					R
24	I					I
23	P					P
22	G					G
21	D	G				O
20	L					L
19	R					R
18	A	V				O
17	A					A
16	T					T
15	V					V
14	T					T
13	L					L
12	M					M
11	L					L
10	A	S				O
9	I	M				O
8	L					L
7	S					S
6	S	T				O
5	L	P	S			O
4	L	V				O
3	A					A
2	E					E
1	G					G
1	R					R
2	D					D
3	P	S				O
4	P					P
5	E					E
6	D					D
7	F					F
8	V					V
9	F	L	Y			O
10	Q					Q
11	F					F
12	K					K
13	A	G				O
14	L	M				O
15	C					C
16	Y					Y
17	F					F
18	T					T
19	N					N
20	G					G
21	T					T
22	E					E
23	L	R				O
24	V					V
25	R					R
26	G	L	Y			O
27	V					V

121/129

図 121

Position	多様性アミノ酸						悪性になりにくいアミノ酸配列
28	S	T					O
29	R						R
30	H	S	Y				O
31	I						I
32	Y						Y
33	N						N
34	R						R
35	E						E
36	E						E
37	D	I	Y				O
38	A	V					O
39	R						R
40	F						F
41	D						D
42	S						S
43	D						D
44	V						V
45	E	G					O
46	E	V					O
47	F	Y					O
48	R						R
49	A						A
50	V						V
51	T						T
52	L	P					O
53	L	Q					O
54	G						G
55	L	P	R				O
56	L	P					O
57	A	D	S	V			O
58	A						A
59	E						E
60	Y						Y
61	W						W
62	N						N
63	S						S
64	Q						Q
65	K						K
66	D	E					O
67	I	V					O
68	L						L
69	E						E
70	E	G	R				O
71	A	D	K	T			O
72	R						R
73	A						A
74	A	E	S				O
75	L	V					O
76	D						D
77	R	T					O
78	V						V
79	C						C
80	R						R
81	H						H
82	N						N
83	Y						Y
84	E	Q					O
85	L	V					O
86	A	E	G				EG

122/129

図 122

Position	多様性アミノ酸						悪性になりにくいアミノ酸配列
87	F	L	Y				Q
88	R						R
89	G	T					Q
90	I	T					Q
91	L						L
92	Q						Q
93	R						R
94	R						R
95	V						V
96	E						E
97	P						P
98	T						T
99	V						V
100	T						T
101	I						I
102	S						S
103	P						P
104	S						S
105	R						R
106	T						T
107	E						E
108	A						A
109	L						L
110	N						N
111	H						H
112	H						H
113	N						N
114	L						L
115	L						L
116	I	V					Q
117	C						C
118	S						S
119	V						V
120	T						T
121	D						D
122	F						F
123	Y						Y
124	P						P
125	A	G	S				Q
126	H	Q					Q
127	I						I
128	K						K
129	V						V
130	Q	R					Q
131	W						W
132	F						F
133	R						R
134	N						N
135	D						D
136	Q						Q
137	E						E
138	E						E
139	T						T
140	A	T					Q
141	G						G
142	V						V
143	V						V
144	S						S

123/129

図 123

Position	多様性アミノ酸						悪性になりにくいアミノ酸配列
146	P						P
147	L						L
148	I						I
149	R						R
150	N						N
151	G						G
152	D						D
153	W						W
154	T						T
155	F						F
156	Q						Q
157	I						I
158	L						L
159	V						V
160	M						M
161	L						L
162	E						E
163	M						M
164	T						T
165	P						P
166	Q						Q
167	H	R					O
168	G						G
169	D						D
170	V						V
171	Y						Y
172	T						T
173	C						C
174	H						H
175	V						V
176	E						E
177	H						H
178	P						P
179	S						S
180	L						L
181	Q						Q
182	N	S					O
183	P						P
184	I						I
185	I	T					O
186	V						V
187	E						E
188	W						W
189	R						R
190	A						A
191	Q						Q
192	S						S
193	E						E
194	S						S
195	A						A
196	Q						Q
197	N	S					O
198	K						K
199	M						M
200	L						L
201	S						S
202	G						G
203	I	V					O
204	G						G

124/129

図 124

Position	多様性アミノ酸					悪性になりにくいアミノ酸配列
205	G					G
206	F					F
207	V					V
208	L					L
209	G					G
210	L					L
211	I					I
212	F					F
213	L					L
214	G					G
215	L					L
216	G					G
217	L					L
218	I					I
219	I					I
220	H	R				()
221	H	Q				()
222	R					R
223	S					S
224	Q	R				()
225	K					K
226	G					G
227	P					P
228	Q					Q
229	G					G
230	P					P
231	P					P
232	P					P
233	A					A
234	G					G
235	L					L
236	L					L
237	H					H

125/129

図 125

Position	多様性アミノ酸	悪性になりにくいアミノ酸配列	癌が進行しにくいアミノ酸配列
29	M	M	M
28	V	V	V
27	C	C	C
26	L	L	()
25	K R	()	()
24	F L	()	P
23	P	P	G
22	G	G	G
21	G	G	S
20	S	S	C
19	C	C	M
18	M	M	()
17	A T	()	()
16	A V	()	L
15	L	L	T
14	T	T	V
13	V	V	T
12	T	T	L
11	L	L	M
10	M	M	V
9	V	V	L
8	L	L	S
7	S	S	S
6	S	S	P
5	P	P	L
4	L	L	A
3	A	A	L
2	L	L	()
1	A S	()	G
1	G	G	D
2	D	D	T
3	T	T	()
4	Q R	()	P
5	P	P	R
6	R	R	F
7	F	F	L
8	L	L	()
9	E K W	()	()
10	E Q Y	()	()
11	D G L P S Y	()	()
12	K T	()	()
13	F G H R S Y	()	FF or GR
14	E K	()	C
15	C	C	YY
16	H Q Y	()	F
17	F	F	F
18	F	F	N
19	N	N	G
20	G	G	T
21	T	T	E
22	E	E	R
23	R	R	V
24	V	V	()
25	Q R	()	()
26	F L Y	()	L
27	L	L	()
28	D E H	()	R
29	R	R	()
30	C G H L R Y	()	

126/129

図 126

Position	多様性アミノ酸					悪性になりにくいアミノ酸配列	癌が進行しにくいアミノ酸配列
31	F	I	V			()	()
32	H	Y				()	()
33	H	N				()	NN
34	Q					Q	Q
35	E					E	E
36	E					E	E
37	F	L	N	S	Y	()	()
38	A	L	V			()	()
39	R					R	R
40	F	Y				()	()
41	D					D	D
42	S					S	S
43	D					D	D
44	V					V	V
45	G					G	G
46	E					E	E
47	F	Y				()	()
48	R					R	R
49	A					A	A
50	V					V	V
51	T					T	T
52	E					E	E
53	L					L	L
54	G					G	G
55	R					R	R
56	P					P	P
57	A	D	S	V		()	()
58	A	E				()	()
59	E					E	E
60	H	S	Y			()	()
61	W					W	W
62	N					N	N
63	S					S	S
64	Q					Q	Q
65	K					K	K
66	D					D	D
67	F	I	L			()	()
68	L					L	L
69	E					E	E
70	D	Q	R			()	()
71	A	E	K	R		()	()
72	R					R	R
73	A	G				()	()
74	A	E	L	Q	R	()	()
75	V					V	V
76	D					D	D
77	N	T				()	()
78	V	Y				()	()
79	C					C	C
80	R					R	R
81	H					H	H
82	N					N	N
83	Y					Y	Y
84	G					G	G
85	A	V				()	()
86	G	V				()	()
87	E					E	E
88	S					S	S

127/129

図 127

Position	多様性アミノ酸	悪性になりにくいアミノ酸配列	癌が進行しにくいアミノ酸配列
90	T	T	T
91	V	V	V
92	Q	Q	Q
93	R	R	R
94	R	R	R
95	V	V	V
96	E H Q Y	()	()
97	P	P	P
98	E K	()	()
99	V	V	V
100	T	T	T
101	V	V	V
102	Y	Y	Y
103	P	P	P
104	A S	()	()
105	K	K	K
106	T	T	T
107	Q	Q	Q
108	P	P	P
109	L	L	L
110	Q	Q	Q
111	H	H	H
112	H	H	H
113	N	N	N
114	L	L	L
115	L	L	L
116	V	V	V
117	C	C	C
118	S	S	S
119	V	V	V
120	N S	()	()
121	F	F	F
121	G	G	G
123	Y	Y	Y
124	P	P	P
125	G	G	G
126	S	S	S
127	I	I	I
128	E	E	E
129	V	V	V
130	R	R	R
131	W	W	W
132	F	F	F
133	L R	()	()
134	N	N	N
135	G	G	G
136	Q	Q	Q
137	E	E	E
138	E	E	E
139	K	K	K
140	A T	()	()
141	G	G	G
142	M V	()	()
143	V	V	V
144	S	S	S
145	T	T	T
146	G	G	G
147	L	L	L
148	I	I	I

128/129

図 128

Position	多様性アミノ酸	悪性になりにくいアミノ酸配列	癌が進行しにくいアミノ酸配列
149	H Q	()	()
150	N	N	N
151	G	G	G
152	D	D	D
153	W	W	W
154	T	T	T
155	F	F	F
156	Q	Q	Q
157	T	T	T
158	L	L	L
159	V	V	V
160	M	M	M
161	L	L	L
162	E	E	E
163	T	T	T
164	F V	()	()
165	P	P	P
166	Q R	()	()
167	S	S	S
168	G	G	G
169	E	E	E
170	V	V	V
171	Y	Y	Y
172	T	T	T
173	C	C	C
174	Q	Q	Q
175	V	V	V
176	E	E	E
177	H	H	H
178	P	P	P
179	S	S	S
180	L V	()	()
181	M T	()	()
182	S	S	S
183	P	P	P
184	L	L	L
185	T	T	T
186	V	V	V
187	E	E	E
188	W	W	W
189	R S	()	()
190	A	A	A
191	R	R	R
192	S	S	S
193	E	E	E
194	S	S	S
195	A	A	A
196	Q	Q	Q
197	S	S	S
198	K	K	K
199	M	M	M
200	L	L	L
201	S	S	S
202	G	G	G
203	V	V	V
204	G	G	G
205	G	G	G
206	F	F	F
207	V	V	V

図 129

Position	多様性アミノ酸	悪性になりにくいアミノ酸配列	癌が進行しにくいアミノ酸配列
208	L	L	L
209	G	G	G
210	L	L	L
211	L	L	L
212	F	F	F
213	L	L	L
214	G	G	G
215	A	A	A
216	G	G	G
217	L	L	L
218	F	F	F
219	I	I	I
220	Y	Y	Y
221	F	F	F
222	R	R	R
223	N	N	N
224	Q	Q	Q
225	K	K	K
226	G	G	G
227	H	H	H
228	S	S	S
229	G	G	G
230	L	L	L
231	P Q	()	()
232	P	P	P
233	R T	()	()
234	G	G	G
235	F	F	F
236	L	L	L
237	S	S	S

